

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vumerity 231 mg gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 231 mg diroksimeelfumaraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Valge kapsel, suurus 0 (pikkus umbes 18 mm), mille peale on trükitud musta tindiga „DRF 231 mg“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vumerity on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanud patsientidele (oluline teave populatsioonide kohta, kellel efektiivsus on tõendatud, vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

#### Annustamine

Algannus on 231 mg kaks korda ööpäevas. 7 päeva pärast peab annust suurendama soovitatava säilitusannuseni 462 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Annuse ajutine vähendamine kuni 231 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada õhetuse ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist. Ühe kuu jooksul tuleb uuesti alustada soovitatava annusega 462 mg kaks korda ööpäevas.

Kui patsiendil jääb annus vahele, ei ole topeltannuse võtmine lubatud. Patsient võib vahelejäänud annuse võtta ainult siis, kui ta jätab annuste vahele 4 tundi. Vastasel juhul peab patsient ootama, kuni on aeg võtta järgmine ettenähtud annus.

#### *Erirühmad*

#### *Eakad*

Kontrollrühmata uuringu andmetel näib diroksimeelfumaraadi ohutusprofiil  $\geq 55$ -aastastel patsientidel olevat võrreldav  $< 55$ -aastaste patsientide omaga. Kliinilistes uuringutes manustati diroksimeelfumaraati piiratud hulgale 65-aastastele ja vanematele patsientidele ning uuringutes ei ole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb nooremate omast (vt lõik 5.2). Toimeaine toimemehhanismi arvestades puudub teoreetiline põhjus muuta eakate annuseid.

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik annust kohandada (vt lõik 5.2). Diroksimeelfumaraadi pikaajalist ohutust mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Diroksimeelfumaraadi toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

### *Lapsed*

Vumerity ohutus ja efektiivsus lastel ja 10- kuni 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud.

Puudub Vumerity asjakohane kasutus alla 10-aastastel lastel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i näidustusel.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Vumerity tuleb neelata tervelt ja ühes tükis. Kapsleid ei tohi purustada ega närida ja kapsli sisu ei tohi toidule puistata, sest sisu gastroresistentne kate kaitseb soolestikku ärrituse eest.

Vumerity kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Võtmine koos toiduga võib parandada taluvust nendel patsientidel, kellel võib tekkida õhetus või seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või muude fumaarhappe estrite suhtes (vt lõik 4.5).

Kahtlustatav või kinnitatud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Diroksimeelfumaraat ja dimetüülfumaraat metaboliseeruvad suukaudsel manustamisel monometüülfumaraadiks (vt lõik 5.2). Diroksimeelfumaraadiga seotud riskid on eeldatavasti sarnased dimetüülfumaraadi kohta teatatutega, kuigi kõiki alltoodud riske ei ole spetsiifiliselt diroksimeelfumaraadi korral täheldatud.

### Veri/laboratoorsed analüüsid

Kliinilistes uuringutes on dimetüülfumaraati saavatel patsientidel täheldatud muutusi neerufunktsiooni laboratoorsetes analüüsides (vt lõik 4.8). Nende muutuste kliiniline tähendus on teadmata. Neerufunktsiooni (nt kreatiniin, vere jääklämmastik ja uriinianalüüs) hindamine on soovitatav teha enne ravi alustamist Vumerity'ga, pärast 3- ja 6-kuulist ravi ning seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja juhtudel kui see on kliiniliselt näidustatud.

Ravi dimetüülfumaraadiga võib põhjustada ravimtekkelist maksakahjustust, sealhulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ( $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri) ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist ( $\geq 2$  korda üle normi ülemise piiri). See võib tekkida kohe, mitme nädala pärast või hiljem. Pärast ravi lõpetamist täheldati kõrvaltoimete kadumist. Enne ravi alustamist ja ravi ajal kliinilise näidustuse korral on soovitatav hinnata seerumi aminotransferaaside (ntalaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)) ning üldbilirubiini sisaldust veres.

Diroksimeelfumaraadiga ravitud patsientidel võib tekkida lümfopeenia (vt lõik 4.8). Vahetult enne ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu. Kui lümfotsüütide arv jääb allapoole lubatud vahemikku, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata võimalikke põhjuseid. Vumerity't ei ole uuritud patsientidel, kellel juba on lümfotsüütide arv madal ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ravi ei tohi alustada raske lümfopeeniaga patsientidel (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Pärast ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu iga 3 kuu järel.

Patsientidel, kellel on lümfopeenia, on progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) suurenenud riski tõttu soovitatav suurem valvsus järgnevalt:

- patsientidel, kellel püsib raske pikaajaline lümfopeenia (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb ravi lõpetada ;
- patsientidel, kellel on püsiv mõõdukas lümfotsüütide arvu vähenemine  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,8 \times 10^9/l$  rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb ravi riski ja kasu suhet uuesti hinnata;
- patsientidel, kelle lümfotsüütide arv jääb alla normi alampiiri, mille määratleb kohaliku laboratooriumi referentsvahemik, on soovitatav lümfotsüütide absoluutarvu pidev hindamine. Arvesse tuleb võtta ka täiendavaid individuaalseid PML-i riski suurendada võivaid tegureid (vt allpool alalõik PML-i kohta).

Lümfotsüütide arvu tuleb jälgida kuni selle taastumiseni (vt lõik 5.1). Pärast lümfotsüütide arvu taastumist ja juhul kui puuduvad alternatiivsed ravivõimalused, tuleb kliinilise hinnangu põhjal langetada otsus Vumerity ravi taasalustamise kohta selle katkestamise järel.

#### Magnetresonantstomograafia (MRT)

Enne ravi alustamist peab olema võimalik kasutada võrdluseks ravieelset MRT-d (tavaliselt peaks see olema tehtud 3 kuu jooksul). Täiendava MRT-skaneerimise vajadust tuleb kaaluda vastavalt riiklikele ja kohalikele soovitudele. MRT-piltdiagnostikat võib pidada osaks PML-i suurenenud riskiga patsientide tugevdatud järelevalvest. PML-i kliinilise kahtluse korral tuleb viivitamatult teha MRT diagnostilistel eesmärkidel.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel on teatatud PML-i juhtudest (vt lõik 4.8). PML on John Cunninghami viiruse (JCV) poolt põhjustatud oportunistlik infektsioon, mis võib lõppeda surmaga või raske puudega.

Dimetüülfumaraadi ja teiste fumaraate sisaldavate ravimite kasutamisel on lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv alla normi alampiiri [*lower limit of normal*, LLN]) patsientidel esinenud PML-i juhtusid. Mõõdukas kuni raske pikaajaline lümfopeenia näib dimetüülfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid riski ei saa välistada ka kerge lümfopeenia korral.

Täiendavad tegurid, mis võivad lümfopeenia foonil PML-i tekke riski suurendada, on:

- ravi kestus Vumerity'ga. PML-i juhte on esinenud pärast ligikaudu ühe- kuni viieaastast ravi dimetüülfumaraadiga, kuigi haigestumise täpne seos ravi kestusega on selgusetu;
- immunoloogilises kaitses oluliste CD4+ ja eriti CD8+ T-rakkude arvu oluline vähenemine (vt lõik 4.8) ning
- eelnev immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi (vt allpool).

Arstid peavad hindama, kas patsientide sümptomid viitavad neuroloogilisele funktsioonihäirele, ning kui see on nii, siis kas need on *sclerosis multiplex*'i tüüpilised sümptomid või võivad viidata PML-ile.

Esimese PML-ile viitava nähu või sümptomi tekkimisel tuleb ravi Vumerity'ga ära jätta ja teha asjakohased diagnostilised hindamised, sealhulgas JCV DNA tuvastamine tserebrospinaalvedelikus (*cerebrospinal fluid*, CSF) kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) meetodi abil. PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. PML-iga seonduvad tüüpilised sümptomid on varieeruvad, progresseeruvad päevade või nädalate vältel ja hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning muutusi mõtlemises, mälu funktsioonis ja orienteerumises, mis viib segasuse ning isiksuse muutusteni. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud nende PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsient ise ei pruugi märgata. Patsiendile tuleb soovitada, et ta teavitaks oma ravist partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ei ole teadlik.

PML võib tekkida ainult JCV-infektsiooni olemasolu korral. Tuleb arvesse võtta, et lümfopeenia mõju seerumi JCV antikehade testi täpsusele ei ole dimetüülfumaraadi ega Vumerity'ga ravitud patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et JCV antikehade testi negatiivne tulemus (normaalse lümfotsüütide arvu puhul) ei välista edaspidist JCV-infektsiooni esinemise võimalust.

PML-i tekkimisel tuleb ravi Vumerity'ga jäädavalt lõpetada.

#### Eelnev immunosupressioon- või immunomoduleeriv ravi

Diroksimeelfumaraadi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt üleviidavatel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Eelneva immunosupressioonravi soodustav mõju PML-i kujunemisele on võimalik.

PML-i juhtusid on esinenud patsientidel, keda raviti eelnevalt natalizumabiga, mille puhul PML on teadaolev risk. Arstid peavad olema teadlikud, et PML-i juhtude puhul, mis tekivad pärast hiljuti lõpetatud ravi natalizumabiga, ei pruugi lümfopeeniat esineda.

Lisaks on suurem osa kinnitatud PML-i juhtudest dimetüülfumaraadi kasutamisel esinenud eelnevalt immunomoduleerivat ravi saanud patsientidel.

Patsientide üleviimisel muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt ravile Vumerity'ga tuleb arvesse võtta muu raviviisi preparaatide poolväärtusaegasid ja toimemehhanisme, et vältida täiendavat mõju immuunsusele, vähendades samal ajal *sclerosis multiplex*'i reaktiveerumise riski. Enne ravi alustamist ja regulaarselt kogu ravi vältel on soovitatav teha täisvere analüüsi (vt ülal lõik „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

#### Raske neerukahjustus

Diroksimeelfumaraadi pikaajalist ohutust mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Seega tuleb nende patsientide ravi planeerimisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Raske maksakahjustus

Diroksimeelfumaraadi toimet raske maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Seega tuleb nende patsientide ravi planeerimisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Raske äge seedetrakti haigus

Diroksimeelfumaraadi toimet raske ägeda seedetrakti haigusega patsientidele ei ole uuritud. Seega tuleb nende patsientide ravi planeerimisel olla ettevaatlik.

#### Õhetus

Dimetüülfumaraadi kesksetes kliinilistes uuringutes ilmnis kolmel dimetüülfumaraati saanud patsiendil 2560-st raske õhetuse sümptomeid, mis olid ilmselt ülitundlikkus- või anafülaktilised reaktsioonid. Need kõrvaltoimed ei olnud eluohtlikud, kuid viisid hospitaliseerimiseni.

Ravimpreparaadi määravad ja patsiendid peaksid olema teadlikud raske õhetuse reaktsioonide tekkevõimalusest Vumerity kasutamisel (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Uuringud tervete täiskasvanutega näitavad, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Talumatu õhetuse korral võib patsientidel olla kasulik teha lühike ravikuur 75 mg gastroresistentse katteta atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Kahe uuringus tervete vabatahtlikega vähenesid õhetuse esinemine ja raskus annustamisperioodi käigus.

### Anafülaktilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on pärast dimetüülfumaraadi manustamist teatatud anafülaksia/anafülaksialaadsete reaktsioonide juhtudest. Sümptomite hulka võivad kuuluda hingeldus, hüpoksia, hüpotensioon, angioödem, lööve või nõgestõbi. Dimetüülfumaraadi poolt indutseeritud anafülaksia tekkemehhanism on teadmata. Need reaktsioonid tekivad üldjuhul pärast esimest annust, kuid võivad tekkida ka ravi vältel igal ajal ning võivad olla rasked ja eluohtlikud. Patsiente tuleb teavitada, et anafülaksia tunnuste või sümptomite tekkimisel peab otsekohe lõpetama Vumerity kasutamise ja pöörduma arsti poole. Ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

### Infektsioonid

Dimetüülfumaraadi III faasi platseebokontrolliga uuringus oli infektsioonide (60% vs 58%) ja raskete infektsioonide esinemissagedus (2% vs 2%) dimetüülfumaraadi või platseeboga ravitud patsientide hulgas sarnane.

Diroksimeelfumaraadil on immunomoduleerivad omadused (vt lõik 5.1).

Vumerity'ga ravi saavaid patsiente tuleb õpetada infektsioonisümptomitest otsekohe arsti teavitama. Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb kaaluda ravi katkestamist ja enne ravi taasalustamist hinnata uuesti kasu ja riske. Raskete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi alustada enne, kui infektsioon(id) on lahenenud.

Raskete infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel, kelle lümfotsüütide arv oli  $< 0,8 \times 10^9/l$  või  $< 0,5 \times 10^9/l$ . Mõõduka kuni raske pikaajalise lümfoopeeniaga patsientidel Vumerity'ga ravi jätkamise korral ei saa välistada riski oportunistlike infektsioonide, sh PML-i tekkeks (vt alalõiku progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) kohta).

### Herpes zoster'i infektsioonid

Diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi kasutamisel on esinenud *herpes zoster*'i juhtusid. Enamik dimetüülfumaraadiga seotud juhtudest ei olnud tõsised, siiski on teatatud ka tõsistest juhtudest, kaasa arvatud dissemineeritud *herpes zoster*, silma *herpes zoster*, kõrva *herpes zoster*, *herpes zoster*'i neuroloogiline infektsioon, *herpes zoster*'i meningoentsefaliit ja *herpes zoster*'i meningomüeliit. Need juhud võivad esineda mis tahes ajal ravi jooksul. Patsiente tuleb jälgida *herpes zoster*'i nähtude ja sümptomite suhtes, eriti kui samaaegselt teatatakse lümfotsütoopeeniast. *Herpes zoster*'i ilmnemisel tuleb manustada sobivat võõrtohatise ravi. Tuleb kaaluda ravi edasilükkamist raskete infektsioonidega patsientidel, kuni infektsioon on lahenenud (vt lõik 4.8).

### Ravi alustamine

Ravi tuleb alustada järk-järgult, et vähendada õhetuse ja seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt lõik 4.2).

### Fanconi sündroom

Fanconi sündroomi juhtudest on teatatud dimetüülfumaraadi sisaldava ravimi kasutamisel kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega. Fanconi sündroomi varajane diagnoosimine ja ravi katkestamine Vumerity'ga on olulised, et ära hoida neerukahjustuse ja osteomalaatsia teket, kuna

sündroom on tavaliselt pöörduv. Kõige olulisemad nähud on proteiinuuria, glükosuuria (veresuhkru tase on normis), hüperaminoatsiduuria ja fosfatuuria (võimalik, et koos hüpofosfateemiaga). Progresseerumisel võivad esineda sellised sümptomid nagu polüuuria, polüdipsia ja proksimaalsete lihaste nõrkus. Harvadel juhtudel võivad esineda lokaliseerimata luuvaluga hüpofosfateemiline osteomalaatsia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine seerumis ja koormusmurrud. On oluline, et Fanconi sündroom võib esineda ilma kreatiniinisalduse suurenemiseta või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemiseta. Ebaselgete sümptomite korral tuleb arvestada Fanconi sündroomiga ja teha vastavad uuringud.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravi ajal peaks vältima teiste fumaarhappe estrite (paikse või süsteemse ravimina) samaaegset kasutamist.

Vumerity't ei tohi manustada samaaegselt dimetüülfumaraadiga.

Transporterite *in vitro* ja/või *in vivo* inhibitsiooniuringud, *in vitro* CYP inhibitsiooni- ja induktsiooniuringud ega diroksimeelfumaraadi ja selle peamiste metaboliitide, aktiivse metaboliidi monometüülfumaraadi (MMF) ja inaktiivse metaboliidi 2-hüdroksüetüülsuktsiiniimidi (HES) valgusiduvuse uuringud ei tuvastanud võimalike koostoimete riski.

Kuigi seda ei ole uuritud diroksimeelfumaraadi puhul, ei näidanud *in vitro* CYP induktsiooniuringud koostoitmet dimetüülfumaraadi ja suukaudsete kontratseptiivide vahel. *In vivo* uuringus dimetüülfumaraadi manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (norgestimaat ja etünnülostradiol) ei kutsunud esile olulist muutust suukaudsete kontratseptiivide mõjus. Muid progestageene sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega ei ole koostoimeuuringuid tehtud, kuid eeldatavasti ei oma diroksimeelfumaraat neile mõju.

Diroksimeelfumaraati ei ole uuritud kombinatsioonis kasvajakasvatase- või immunosupressioonraviga, seega tuleb nende samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik. *Sclerosis multiplex*'i kliinilised uuringud ei näidanud ägenemiste raviks intravenoosete kortikosteroidide lühiajalisel samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist infektsioonide sagenemist.

Ravi ajal Vumerity'ga võib kaaluda mitte-elusvaktsiinide samaaegset manustamist riikliku vaksineerimiskava kohaselt. Kliinilises uuringus, milles osales kokku 71 ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga (RRMS) patsienti, tekkis dimetüülfumaraati 240 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 6 kuud (n = 38) või pegüleerimata interferooni vähemalt 3 kuud (n = 33) kasutanud patsientidel teetanuse toksoidile (esilekutsuv antigeen) ja konjugeeritud meningokokk C polüsahhariidvaktsiinile (neoantigeen) võrreldav immuunvastus (määratletud vaksineerimiseelse tiitri  $\geq 2$ -kordse suurenemisena pärast vaksineerimist), kuid immuunvastused konjugeerimata 23-valentse pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini erinevatele serotüüpidele (T-rakkudest sõltumatu antigeen) varieerusid mõlemas ravirühmas. Positiivne immuunvastus, mida määratleti nende kolme vaktsiini antikehade tiitri  $\geq 4$ -kordse suurenemisena, saavutati mõlemas ravirühmas vähematel uuringus olevatel patsientidel. Täheldati väikesi arvulisi erinevusi immuunvastustes teetanuse toksoidi ja pneumokoki 3. serotüübi polüsahhariidile pegüleerimata interferooni kasuks.

Nõrgestatud elusvaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta Vumerity't kasutavatel patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Elusvaktsiinid võivad suurendada kliinilise infektsiooni tekkeriski ja neid ei tohi manustada. Manustada võib vaid erandjuhtudel, kui vaktsiini mittesaamise riski loetakse indiviidile kaalukamaks kui võimalikku kliinilise infektsiooni suurenemise riski.

Uuringud tervete täiskasvanutega näitavad, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Kahes dimetüülfumaraadi uuringus tervete vabatahtlikega ei muutnud 325 mg (või samaväärse) gastroresistentse katteta atsetüülsalitsüülhappe manustamine 30 minutit enne dimetüülfumaraadi manustamist annustamisel vastavalt 4 päeva ja 4 nädala jooksul dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili. Enne samaaegset manustamist

Vumerity'ga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidele tuleb võtta arvesse atsetüülsalitsüülhappe raviks kasutamise seotud potentsiaalseid riske. Atsetüülsalitsüülhappe pikaajalist jätkuvat kasutamist (> 4 nädalat) ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Vumerity't võtvate patsientide samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega (nagu aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või liitium) võib suurendada neerutalitlust hõlmavate kõrvaltoimete (nt proteiinuuria, vt lõik 4.8) esinemist (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Diroksimeelfumaraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Vumerity kasutamist ei soovitata raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5). Raseduse ajal võib ravi Vumerity'ga kasutada ainult ilmse vajaduse korral ja kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas diroksimeelfumaraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb langetada otsus imetamise jätkamise või Vumerity'ga ravi katkestamise kohta, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi võimalikku kasu naisele.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed Vumerity toime kohta inimese fertiilsusele. Diroksimeelfumaraadi loomuringute andmed ei näidanud meeste või naiste fertiilsuse kahjustamist (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Vumerity ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Diroksimeelfumaraat ja dimetüülfumaraat metaboliseeruvad suukaudse manustamise korral kiiresti monometüülfumaraadiks, enne kui need jõuavad süsteemsesse vereringesse, metaboliseerituna on kõrvaltoimed sarnased.

Dimetüülfumaraadi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid õhetamine (35%) ja seedetraktiga seotud nähud (st kõhulahtisus 14%, iiveldus 12%, kõhuvalu 10% ja valu ülakõhus 10%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni dimetüülfumaraadiga, olid õhetamine (3%) ja seedetraktiga seotud nähud (4%).

### Kõrvaltoimete koondtabel

Kahe keskse III faasi platseebokontrolliga kliinilise uuringu käigus ja turuletulekujärgselt dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel sagedamini teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1.



Kõrvaltoimete esitamisel on kasutatud MedDRA eelistatud termineid ja jaotust MedDRA organsüsteemi klassidesse. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gastroenteriit	Sage
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) <sup>1</sup>	Teadmata
	<i>Herpes zoster</i> <sup>1</sup>	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia <sup>1,2</sup>	Sage
	Leukopeenia	Sage
	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaksia	Teadmata
	Düspnoe	Teadmata
	Hüpoeksia	Teadmata
	Hüpotensioon	Teadmata
	Angioödeem	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Põletustunne	Sage
Vaskulaarsed häired	Õhetus <sup>1</sup>	Väga sage
	Kuumahood	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Rinorröa	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Valu ülakõhus	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Düspepsia	Sage
	Gastriit	Sage
	Seedetrakti häire	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>1</sup>	Sage
	Ravimtekkene maksakahjustus <sup>2</sup>	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Erüteem	Sage
	Alopeetsia	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Sage
Uuringud	Ketoonid uriinis	Väga sage
	Albumiin uriinis	Sage
	Alanenud leukotsüütide arv	Sage

<sup>1</sup> Lisateavet vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

<sup>2</sup> Lümfopeeniast teatati III faasi avatud kontrollrühmata dioksimeelfumaraadi uuringus esinemissagedusega „väga sage“.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Õhetus*

Platseebokontrolliga dimetüülfumaraadi uuringutes suurenes kaks korda ööpäevas 240 mg dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga õhetuse (vastavalt 34% ja 5%) ja kuumahoogude (vastavalt 7% ja 2%) esinemissagedus. Õhetust kirjeldatakse tavaliselt õhetamise ja kuumahoona, kuid võib esineda ka teisi nähte (nt kuumus, punetus, sügelus ja põletustunne). Õhetamine tundub algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb õhetust, võib õhetuse nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Enamikul õhetusnähtudega patsientidel olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Kokku katkestas ravi õhetuse tõttu 3% dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Rasket õhetust, mida iseloomustab generaliseerunud erüteem, lööve ja/või kihelus, täheldati vähem kui 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diroksimeelfumaraadi III faasi topeltpimedas uuringus (vt lõik 5.1) esines õhetust ja kuumahooge 32,8%-l ja 1,6%-l diroksimeelfumaraadiga ravitud patsientidest ning 40,6%-l ja 0,8%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest. Tõsiseid õhetuse nähte ega ravi katkestamist õhetuse tõttu ei esinenud.

### *Seedetraktiga seotud nähud*

Dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel suurenes võrreldes platseeborühmaga seedetraktiga seotud nähtude esinemissagedus (nt kõhulahtisus vastavalt 14% ja 10%, iiveldus 12% ja 9%, valu ülakõhus 10% ja 6%, kõhuvalu 9% ja 4%, oksendamine 8% ja 5% ning düspepsia 5% ja 3%). Seedetraktiga seotud nähud tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb seedetraktiga seotud nähtusid, võib neid nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Enamikul patsientidest, kellel esines seedetraktiga seotud nähtusid, olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Neli protsenti (4%) dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest katkestas ravi seedetraktiga seotud nähtude tõttu. Raskeid seedetraktiga seotud nähte, sealhulgas gastroenteriit ja gastriit, täheldati 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi uuringus on esitatud lõigus 5.1.

### *Maksafunktsioon*

Enamikul patsientidest, kellel dimetüülfumaraadiga tehtud platseebokontrolliga uuringutes tuvastati maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine, oli see tõus väiksem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Võrreldes platseeborühmaga täheldati dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel maksa transaminaaside tõusu suurenenud esinemissagedust peamiselt ravi esimese 6 kuu jooksul. Alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi tõus  $\geq 3$  korda üle ULN-i esines vastavalt 5%-l ja 2%-l platseeboravi saanud patsientidest ja 6%-l ja 2%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Transaminaaside tõusu tõttu ravi katkestanuid oli alla 1% ja see näitaja oli sarnane nii dimetüülfumaraadi kui ka platseeboravi korral. Platseebokontrolliga uuringute käigus ei ole täheldatud dimetüülfumaraadi manustamise järel transaminaaside aktiivsuse suurenemist  $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri koos üldbilirubiini sisalduse samaaegse suurenemisega  $> 2$  korda üle normi ülemise piiri, mis näitaks ravimtekkelist maksakahjustust, neist on aga teatatud turuletulekujärgse kogemuse käigus, kuid pärast ravi lõpetamist need kadusid.

### *Lümfopenia*

Diroksimeelfumaraadi III faasi avatud kontrollita uuringus katkestati ravi patsientidel, kelle kinnitatud lümfotsüütide arv oli  $< 0,5 \times 10^9/l$  ja püsis  $\geq 4$  nädalat.

Dimetüülfumaraadi platseebokontrolliga uuringutes oli enamikul patsientidest (> 98%) enne ravi alustamist normaalne lümfotsüütide arv. Dimetüülfumaraadiga ravi esimese aasta jooksul vähenes lümfotsüütide keskmine arv, misjärel tekkis platoo. Keskmiselt vähenes lümfotsüütide arv ligikaudu 30% võrra, võrreldes algväärtusega. Lümfotsüütide arvu keskmine ja mediaanväärtus jäid normi piiridesse. Lümfotsüütide arvu  $< 0,5 \times 10^9/l$  täheldati  $< 1\%$ -l platseeboravi saanud ja  $6\%$ -l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Lümfotsüütide arv  $< 0,2 \times 10^9/l$  leiti ühel dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsiendil ja mitte ühelgi platseeboravi patsiendil.

Kliinilistes uuringutes (nii kontrolliga kui ka kontrollita) esines lümfopeeniat  $41\%$ -l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest (nendes uuringutes määratletud arvuga  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Kergelt lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) täheldati  $28\%$ -l patsientidest; mõõdukat lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati  $11\%$ -l patsientidest; rasket lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati  $2\%$ -l patsientidest. Raske lümfopeeniaga rühmas püsis ravi jätkamisel lümfotsüütide arv enamasti  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

Lisaks leiti ühes prospektiivses kontrollrühmata turuletulekujärgses uuringus, et dimetüülfumaraadiga ravi ( $n = 185$ ) 48. nädalal oli CD4+ T-rakkude arv kuni  $37\%$ -l patsientidest mõõdukalt (näidud vahemikus  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) ja  $6\%$ -l patsientidest oluliselt ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) vähenenud ning CD8+ T-rakkude arvu vähenemist esines veelgi enamatel patsientidel:  $59\%$ -l patsientidest oli arv  $< 0,2 \times 10^9/l$  ja  $25\%$ -l patsientidest  $< 0,1 \times 10^9/l$ .

Kontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid ravi dimetüülfumaraadiga ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN), lümfotsüütide arvu taastumise suhtes LLN-ile (vt lõik 5.1).

#### *Infektsioonid, sealhulgas PML ja oportunistlikud infektsioonid*

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on teatatud JCV infektsiooni juhtudest, mis põhjustasid PML-i (vt lõik 4.4). PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. Dimetüülfumaraadi kasutamisel tekkis ühes kliinilises uuringus ühel patsiendil seoses raske pikaajalise lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv valdavalt  $< 0,5 \times 10^9/l$  3,5 aasta jooksul) PML, mis lõppes surmaga. Turuletulekujärgselt on PML-i esinenud ka mõõduka ja kerge lümfopeenia korral ( $> 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< LLN$ , vastavalt kohaliku laboratooriumi määratletud referentsvahemikule).

Mitmetel PML-i juhtudel, kus PML-i diagnoosimisel mõõdeti T-rakkude arvu alamrühmade kaupa, leiti, et CD8+ T-rakkude arv oli vähenenud näiduni  $< 0,1 \times 10^9/l$ , samas kui CD4+ T-rakkude arvu vähenemine oli erinev (vahemikus  $< 0,05$  kuni  $0,5 \times 10^9/l$ ) ja korreleerus rohkem lümfopeenia üldise raskusastmega ( $< 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< \text{normi alumine piir}$ ). Seetõttu suurenes nende patsientide puhul CD4+/CD8+ suhtarv.

Pikaajaline mõõdukas kuni raske lümfopeenia näib dimetüülfumaraadi ja samamoodi dioksimeelfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid PML-i on esinenud ka dimetüülfumaraadiga ravitud kerge lümfopeeniaga patsientidel. Lisaks on turuletulekujärgselt suurem osa PML-i juhtudest esinenud patsientidel vanuses  $> 50$  aastat.

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on teatatud *herpes zoster*'i infektsioonidest. Pikaajalises jätku-uuringus, milles 1736 SM-iga patsienti said ravi dimetüülfumaraadiga, esines  $5\%$ -l üks või rohkem *herpes zoster*'i juhtu, millest enamik olid kerge või mõõduka raskusastmega. Enamikul patsientidest, kaasa arvatud raske *herpes zoster*'i infektsiooniga patsiendid, oli lümfotsüütide arv üle normi alampiiri. Suuremal osal patsientidest, kelle lümfotsüütide arv oli samaaegselt LLN-ist väiksem, hinnati lümfopeenia mõõdukaks või raskeks. Turuletulekujärgselt olid enamik *herpes zoster*'i infektsiooni juhtudest mittetõsised ja lahenesid raviga. Turuletulekujärgselt on saadaval piiratud hulk andmeid lümfotsüütide absoluutarvu (*absolute lymphocyte count*, ALC) kohta *herpes zoster*'i infektsiooniga patsientidel. Siiski esines teatatud juhtudel enamikul patsientidest mõõdukas ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) või raske ( $< 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $0,2 \times 10^9/l$ ) lümfopeenia (vt lõik 4.4).

## *Muutused laboratoorsetes analüüsid*

Dimetüülfumaraadi platseebokontrolliga uuringutes mõõdeti ketoonide sisaldus uriinis (1+ või kõrgem), mida esines dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem (45%) võrreldes platseeborühmaga (10%). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ebasoovitavaid kliinilisi tagajärgi.

1,25-dihüdroksüvitamiin D tasemed alanesid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (mediaanne protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 25% ja 15%) ning parathormooni (PTH) tasemed tõusid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (mediaanne protsentuaalne tõus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 29% ja 15%). Nende parameetrite keskmised väärtused jäid normi piiridesse.

Dimetüülfumaraadiga ravi esimese 2 kuu jooksul täheldati mööduvat eosinofiilide keskmise arvu suurenemist.

## Lapsed

Vumerity ohutus *sclerosis multiplex*'iga lastel ei ole veel tõestatud.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisest teatatud juhtudel kirjeldatud sümptomid vastasid ravimi teadaolevale kõrvaltoimete profiilile. Terapeutilisi sekkumismeetmeid diroksimeelfumaraadi eritumise intensiivistamiseks ei teata ja puudub kindel antidoot. Üleannustamisel soovitatakse alustada sümptomaatilist toetavat ravi kliiniliste näidustuste järgi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: immunosupressandid, muud immunosupressandid. ATC-kood: L04AX09

### Toimemehhanism

Mehhanism, mille kaudu diroksimeelfumaraat avaldab toimet *sclerosis multiplex*'ile, ei ole täielikult teada. Diroksimeelfumaraat toimib peamise aktiivse metaboliidi monometüülfumaraadi kaudu. Prekliinilised uuringud näitavad, et monometüülfumaraadi farmakodünaamilist vastust vahendatakse vähemalt osaliselt juhtgeeni Nrf2 (*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) transkriptsioonitee aktiveerimise kaudu. On leitud, et dimetüülfumaraat reguleerib patsientidel Nrf2-st sõltuvaid antioksidatiivseid gene.

### Farmakodünaamilised toimed

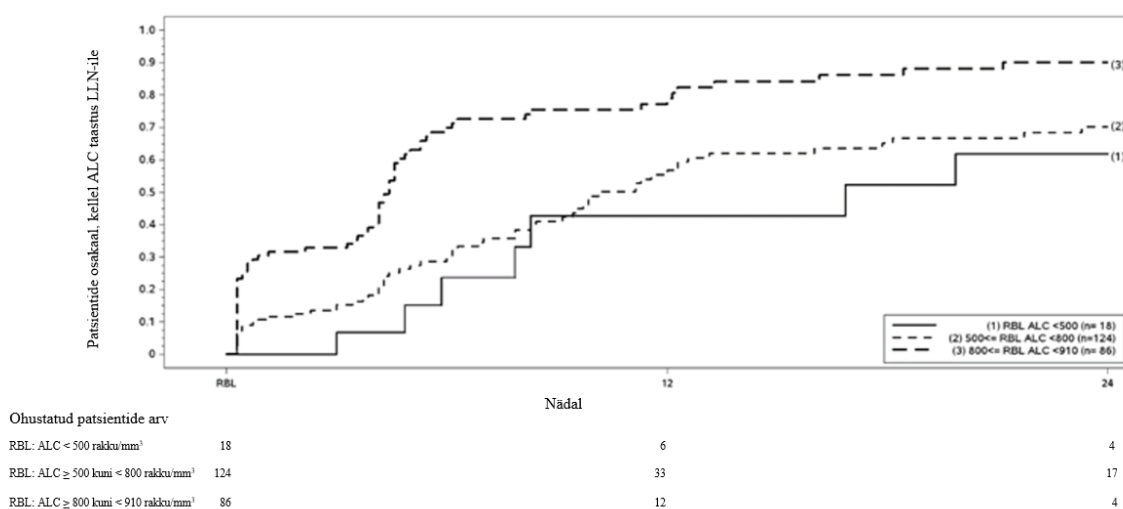
#### *Toime immuunsüsteemile*

Kliinilistes uuringutes näitas dimetüülfumaraat põletikuvastaseid ja immunomoduleerivaid toimeid. Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat, diroksimeelfumaraadi aktiivne metaboliit, alandasid märkimisväärselt immuunrakkude aktiveerimist ja sellele järgnevat põletikku tekitavate tsütokiinide vabanemist vastuseks põletikustiimulitele ja mõjutavad lisaks lümfotsüütide fenotüüpe põletikku

tekitavate tsütokiinide profiilide ( $T_{H1}$ ,  $T_{H17}$ ) pärssimise kaudu ja soodustavad põletikuvastaste tsütokiinide ( $T_{H2}$ ) tootmist. III faasi uuringutes *sclerosis multiplex*'i patsientidega (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) langes lümfotsüütide keskmine tase dimetüülfumaraadiga ravi esimese aasta jooksul keskmiselt ligikaudu 30%-ni algväärtusest, millele järgnes platoo. Nendes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid dimetüülfumaraadiga ravi ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN, 910 rakku/mm<sup>3</sup>), et lümfotsüütide arv taastuks LLN-ile.

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid hinnangu järgi LLN-i Kaplan-Meieri meetodi põhjal ilma pikaajalise raske lümfopeniata. Taastumise algfase (ing k *recovery baseline*, RBL) määratleti kui viimane raviaegne ALC enne dimetüülfumaraadiga kasutamise lõpetamist. Hinnanguline patsientide osakaal, kellel taastus LLN ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) 12. ja 24. nädalal, kellel oli kerge, mõõdukas või raske lümfopenia, RBL-il, on esitatud tabelis 2, tabelis 3 ja tabelis 4 95% punktikaupa usaldusvahemikega. Ellujäämisfunktsiooni Kaplan-Meieri hinnangu standardviga arvatati Greenwoodi valemi abil.

**Joonis 1. Kaplan-Meieri meetod; taastumisega patsientide osakaal taastumise algfasemelt (RBL) kuni  $\geq 910$  rakku/mm<sup>3</sup> LLN**



**Tabel 2. Kaplan-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, kerge lümfopenia taastumise algfasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeniaga patsiendid**

Kerge lümfopeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 86	12. nädal N = 12	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli ALC < 910 ja  $\geq 800$  rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeniaga patsiendid.

**Tabel 3. Kaplan-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, mõõdukas lümfopenia taastumise algfasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeniaga patsiendid**

Mõõduka lümfopeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 124	12. nädal N = 33	24. nädal N = 17
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli ALC < 800 ja  $\geq 500$  rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

**Tabel 4. Kaplan-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, raske lümfopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid**

Raske lümfopeeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 18	12. nädal N = 6	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli ALC < 500 rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suukaudse manustamise korral metaboliseerivad esteraasid diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi kiiresti samaks aktiivseks metaboliidiks — monometüülfumaraadiks — enne kui need jõuavad süsteemsesse vereringesse. Diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi farmakokineetika võrreldavust on näidatud monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni analüüsi kaudu (vt lõik 5.2), mistõttu eeldatakse, et efektiivsusprofiilid on sarnased.

#### *Dimetüülfumaraadi kliinilised uuringud*

RRMS-iga patsientidega viidi läbi kaks 2-aastast randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut: DEFINE, kus osales 1234 patsienti, ja CONFIRM, kus osales 1417 patsienti. Nendes uuringutesse ei kaasatud progresseeruva SM-i vormiga patsiente.

Efektiivsust (vt allolevat tabelit) ja ohutust näidati järgmiste näitajatega patsientidel: laiendatud invaliidsusseisundi skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor 0 kuni 5, vähemalt 1 ägenemine aasta jooksul enne randomiseerimist või 6 nädala jooksul enne randomiseerimist tehtud aju magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring, mis näitas vähemalt ühte gadoliinium-kontrasteeruvat (Gd<sup>+</sup>) kollet. Uuringus CONFIRM kasutati võrdlusravimina glatirameeratsetaati ja tulemusi hinnati pimemetodiga (st uuringuarst/uurija hindas ravivastust pimedalt).

Uuringus DEFINE iseloomustasid patsiente uuringu alustamisel järgmised mediaannäitajad: vanus 39 eluaastat, haiguse kestus 7 aastat ja EDSS skoor 2,0. Lisaks oli 16%-l patsientidest EDSS-i skoor > 3,5, 28%-l oli olnud  $\geq 2$  ägenemist eelneval aastal ja 42% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heakskiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 36%-l olid alghetkel Gd<sup>+</sup> kolded (keskmine Gd<sup>+</sup> kollete arv 1,4).

Uuringus CONFIRM iseloomustasid patsiente uuringu alustamisel järgmised mediaannäitajad: vanus 37 eluaastat, haiguse kestus 6,0 aastat ja EDSS-i skoor 2,5. Lisaks oli 17%-l patsientidel EDSS-i skoor > 3,5, 32%-l oli olnud  $\geq 2$  ägenemist eelneval aastal ja 30% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 45%-l olid alghetkel Gd<sup>+</sup> kolded (keskmine Gd<sup>+</sup> kollete arv 2,4).

Võrreldes platseeborühmaga ilmnas dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel kliiniliselt ja statistiliselt oluline vähenemine järgmiste näitajate osas uuringu DEFINE esmane tulemusnäitaja, ägenemisega patsientide osakaal 2 aasta jooksul; uuringu CONFIRM esmane tulemusnäitaja, aasta keskmine ägenemiste määr (*annualised relapse rate*, ARR) 2 aasta jooksul.

Uuringus CONFIRM oli glatirameeratsetaadiga ravitud patsientide ARR võrreldes platseeboga vastavalt 0,286 ja 0,401, vähenemine vastavalt 29% (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda ööpäevas	Glatirame eratsetaat
<b>Kliinilised tulemusnäitajad<sup>a</sup></b>					
Patsientide arv	408	410	363	359	350
Aastane ägenemiste määr	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Kordajate suhe (CI <sub>95%</sub> )		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Ägenemiste osakaal	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheduste suhe (ing k <i>hazard ratio</i> , HR) (CI <sub>95%</sub> )		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
12 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,271	0,164**	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
Riskitiheduste suhe (ing k <i>hazard ratio</i> , HR) (CI <sub>95%</sub> )		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
24 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,125	0,078 <sup>#</sup>	0,108 <sup>#</sup>
Riskitiheduste suhe (ing k <i>hazard ratio</i> , HR) (CI <sub>95%</sub> )		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>MRT tulemusnäitajad<sup>b</sup></b>					
Patsientide arv	165	152	144	147	161
Uute või esmakordselt suurenevate T2-kollete keskmise (mediaan) 2 aasta jooksul	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Kollete keskmiste suhe (CI <sub>95%</sub> )		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gd-kontrasteeruvate kollete keskmise (mediaan) 2 aasta jooksul	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansside suhe (ing k <i>odds ratio</i> , OR) (CI <sub>95%</sub> )		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Uute T1 hüpointensivsete kollete keskmise (mediaan) 2 aasta jooksul	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Kollete keskmiste suhe (CI <sub>95%</sub> )		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup> Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsusliku populatsiooni alusel; <sup>b</sup> MRT-analüüsil kasutati MRT-kohorti

\* p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,0001; #statistiliselt mitteoluline

Avatud kontrollita 8-aastasest jätku-uuringus (ENDORSE) osales 1736 sobivat RRMS-i patsienti kesketest uuringutest (DEFINE ja CONFIRM). Uuringu peamine eesmärk oli hinnata dimetüülfumaraadi pikaajalist ohutust RRMS-iga patsientidel. 1736 patsiendi seast raviti ligikaudu poolt (909, 52%) 6 aastat või kauem. 501 patsienti raviti kõigi 3 uuringu lõikes püsivalt 240 mg dimetüülfumaraadiga kaks korda ööpäevas ja 249 patsienti, keda eelnevalt raviti uuringutes DEFINE ja CONFIRM platseeboga, said uuringus ENDORSE ravi annusega 240 mg kaks korda ööpäevas. Patsiente, kes said püsivalt ravi kaks korda ööpäevas, raviti kuni 12 aastat.

Uuringu ENDORSE ajal ei esinenud ägenemist rohkem kui pooltel kõigist 240 mg dimetüülfumaraadiga kaks korda ööpäevas ravitud patsientidest. Kõigi 3 uuringu lõikes kaks korda ööpäevas püsivalt ravi saanud patsientidel oli kohandatud ARR uuringus DEFINE ja CONFIRM 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) ja uuringus ENDORSE 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167). Eelnevalt platseeboga ravitud patsientidel langes kohandatud ARR uuringu DEFINE ja CONFIRM väärtuselt 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) uuringus ENDORSE väärtusele 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190).

Uuringus ENDORSE ei olnud enamikul patsientidest (> 75%) puude progresseerumine kinnitatud (mõõdetuna 6-kuulise püsiva puude progresseerumisena). Kolme uuringu koondd tulemused näitasid, et dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel oli kinnitatud puude progresseerumise määr püsiv ja madal, kuid uuringus ENDORSE keskmised EDSS-i skoorid natuke tõusid. MRT-hinnangud (kuni 6. aastani, mis hõlmasid 752 eelnevalt uuringute DEFINE ja CONFIRM MRT-kohorti kaasatud patsienti) näitasid, et enamikul patsientidest (ligikaudu 90%) ei olnud Gd-kontrastseid koldeid. 6 aasta jooksul püsis uute või esmakordselt suurenenema hakanud T2-kollete ja uute T1-kollete aastane kohandatud keskmine arv väike.

Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel.

Uuringutes DEFINE ja CONFIRM ilmnis haiguse kõrge aktiivsusega patsientide alarühmas pideva ravi mõju ägenemistele, samas kui mõju ajas 3 kuu raamistikus mõõdetud puude püsivale süvenemisele ei olnud selgelt väljendunud. Uuringute ülesehituse tõttu määratleti haiguse kõrge aktiivsus järgnevalt.

- patsiendid, kellel esines 2 või enam retsidiivi ühe aasta jooksul ja kellel oli üks või rohkem Gd-kontrastset kollet aju MRT uuringul (n = 42 uuringus DEFINE; n = 51 uuringus CONFIRM) või
- patsiendid, kelle ravivastus beeta-interferooni täispika ja adekvaatse ravikuuriga (vähemalt ühe aasta pikkune raviaeg) ebaõnnestus ning oli esinenud vähemalt 1 retsidiiv eelneva aasta jooksul ravi käigus ja kellel esines vähemalt 9 T2-hüperintensiivset kollet aju MRT uuringul või vähemalt 1 Gd-kontrastne kolle või patsiendid, kellel oli muutumatu või suurenenud retsidiivide määr eelneval aastal võrreldes 2 eelneva aastaga (n = 177 uuringus DEFINE; n = 141 uuringus CONFIRM).

### *Vumerity kliinilised uuringud*

Diroksimeelfumaraadi puhul hinnati talutavust seedetraktile randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus (EVOLVE-MS-2) 504 RRMS-iga patsiendil. Uuring hõlmas 5-nädalast kahe ravirühmaga topeltpimedat raviperioodi. Patsientidel oli 1-nädalane tiitrimisperiood ja nad randomiseeriti (1 : 1) saama 462 mg diroksimeelfumaraadi kaks korda ööpäevas (n = 253) või 240 mg dimetüülfumaraadi kaks korda ööpäevas (n = 251). Patsiente iseloomustasid uuringu alustamisel järgmised mediaannäitajad: vanus 44 eluaastat, haiguse kestus 6,0 aastat ja EDSS-i skoor 2,5. Selles uuringus uuriti talutavust seedetraktile individuaalse seedetrakti sümptomite ja mõju skaala (*Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS*) alusel, millega hinnati viie seedetrakti sümptomi – iiveldus, oksendamine, valu ülakõhus, valu alakõhus ja kõhulahtisus – esinemissagedust, intensiivsust, tekkimisaega, kestust ja funktsionaalset mõju.

Kokku täheldati seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid 34,8%-l diroksimeelfumaraadiga ja 49,0%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest. Ravi katkestamisi oli diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi kasutamisel kokku vastavalt 1,6% ja 6,0%. Ravi katkestamisi seoses ravimi talumatusega seedetraktis esines diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadi kasutamisel vastavalt 0,8% ja 4,8%. Ravist diroksimeelfumaraadi ja dimetüülfumaraadiga tingitud seedetraktiga seotud



kõrvaltoimed esinemissagedusega  $\geq 5\%$  olid vastavalt kõhulahtisus (15,4% ja 22,3%), iiveldus (14,6% ja 20,7%), ülakõhuvalu (6,7% ja 15,5%), kõhuvalu (6,3% ja 9,6%), alakõhuvalu (5,9% ja 6,8%) ja oksendamise (3,6% ja 8,8%).

### Lapsed

Vumerity efektiivsust *sclerosis multiplex*'iga lastel ei ole veel tõestatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vumerity'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta SM-i korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Suukaudselt manustatav diroksimeelfumaraat allub kiirele presüsteemsele hüdrolüüsile esteraaside poolt ja muudetakse peamiselt aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks ja peamiseks inaktiivseks metaboliidiks HES-iks. Pärast suukaudset manustamist ei ole diroksimeelfumaraat plasmas mõõdetav. Seetõttu tehti kõik diroksimeelfumaraadiga seotud farmakokineetilised analüüsid plasma monometüülfumaraadi kontsentratsioonidega. Farmakokineetilised andmed saadi 10-st tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilisest uuringust, 2-st SM-iga patsientidel läbi viidud uuringust ja populatsiooni farmakokineetilistest analüüsides. Farmakokineetiline analüüs on näidanud, et pärast 462 mg diroksimeelfumaraadi ja 240 mg dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist on täiskasvanutel monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioon bioekvivalentne. Seega on diroksimeelfumaraadi üldine efektiivsus- ja ohutusprofiil eeldatavasti dimetüülfumaraadiga sarnane.

### Imendumine

Monometüülfumaraadi mediaanne  $T_{max}$  on 2,5 kuni 3 tundi. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja üldine plasmakontsentratsioon (AUC) suurenesid uuritud annusevahemikus (49 mg kuni 980 mg) proportsionaalselt annuse suurusele. Pärast 462 mg diroksimeelfumaraadi manustamist kaks korda ööpäevas SM-iga patsientidele uuringus EVOLVE-MS-1, oli monometüülfumaraadi keskmine  $C_{max}$  2,11 mg/l. Keskmine  $AUC_{last}$  pärast hommikust annust oli 4,15 mg.h/l. Monometüülfumaraadi keskmine ööpäevane püsikontsentratsioon AUC ( $AUC_{ss}$ ) oli SM-iga patsientidel hinnanguliselt 8,32 mg.h/l.

Diroksimeelfumaraadi manustamine koos rasvarikka ja suure kalorsusega einega ei mõjutanud monometüülfumaraadi AUC-d, kuid tõi kaasa  $C_{max}$ -i ligikaudu 44%-lise vähenemise võrreldes paastuplasmas mõõdetuga. Monometüülfumaraadi  $C_{max}$  vähenes vähese ja keskmise rasvasisaldusega einete korral vastavalt ligikaudu 12% ja 25%.

Toidul ei ole kliiniliselt olulist toimet monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile. Seega võib Vumerity kapsleid võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Monometüülfumaraadi näiv jaotusruumala ( $V_d$ ) on tervetel uuritavatel pärast diroksimeelfumaraadi manustamist vahemikus 72 l ja 83 l. Monometüülfumaraadi seonduvus plasmavalkudega oli vähem kui 25% ja see ei sõltunud kontsentratsioonist.

### Biotransformatsioon

Inimesel metaboliseeritakse diroksimeelfumaraat enne süsteemsesse ringesse jõudmist kõikjal seedetraktis, veres ja kudedes olevate esteraaside poolt. Diroksimeelfumaraadi metaboliseerimisel esteraaside poolt tekib peamiselt nii aktiivset metaboliiti monometüülfumaraati kui ka inaktiivset metaboliiti HES-i.

Monometüülfumaraadi edasine metabolism toimub esteraaside ja seejärel trikarboksüülhappe tsükli (TCA) kaudu ning see ei sõltu tsütokroom P450 (CYP) süsteemist. Fumaar- ja sidrunhape ning glükoos on monometüülfumaraadi metaboliidid plasmas.

### Eritumine

Monometüülfumaraat eritub peamiselt süsihappegaasina väljahingatava õhu kaudu, uriiniga erituv kogus on äärmiselt väike. Monometüülfumaraadi lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on ligikaudu 1 tund ning diroksimeelfumaraadi korduvate annuste manustamisel ei toimunud monometüülfumaraadi kuhjumist plasmas. Dimetüülfumaraadiga tehtud uuringus tehti kindlaks, et põhiline eritumine toimub väljahingatava õhu  $\text{CO}_2$  kaudu, mis moodustab annusest ligikaudu 60%. Eritumine neerude kaudu ja väljaheitega on teisese tähtsusega ning moodustab vastavalt 15,5% ja 0,9% annusest.

HES-i eritumisel plasmast on  $t_{1/2}$  10,7 kuni 14,8 tundi. HES eritub peamiselt uriini kaudu.

### Lineaarsus

Üksiku ja mitme annusega uuring annustega vahemikus 49 mg kuni 980 mg näitas, et monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioon tõuseb annustega ligikaudu proportsionaalselt.

### Farmakokineetika patsientide erirühmadel

Monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni peamiseks mõjutajaks on kehamass, mistõttu plasmakontsentratsiooni  $C_{\max}$  ja AUC suurenevad väikese kehamassiga osalejatel pärast diroksimeelfumaraadi manustamist. Mõju kliinilistes uuringutes hinnatud ohutus- ja efektiivsusnäitajatele ei täheldatud. Seega ei ole annuse kohandamine kehamassi põhjal vajalik.

Sool ja vanusel ei ole diroksimeelfumaraadi  $C_{\max}$ -i ja AUC farmakokineetikale statistiliselt olulist mõju. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

### *Lapsed*

Monometüülfumaraadi farmakokineetilist profiili pärast diroksimeelfumaraadi manustamist ei ole uuritud. Monometüülfumaraadi farmakokineetilised parameetrid pärast diroksimeelfumaraadi manustamist on korrelatsioonis kehamassiga. Seega on ootuspärane, et sama annus toob väiksema kehamassiga lastel kaasa suurema plasmakontsentratsiooni võrreldes täiskasvanutega. Kaks korda ööpäevas võetava 240 mg dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili hinnati väikeses avatud kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel vanuses 13 kuni 17 aastat ( $n = 21$ ). Dimetüülfumaraadi farmakokineetika oli nendel noorukitest patsientidel sarnane varem täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

### *Rass ja etniline kuuluvus*

Rassil ja etnilisel kuuluvusel ei ole mõju monometüülfumaraadi ega HES-i farmakokineetilisele profiilile pärast diroksimeelfumaraadi manustamist.

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse mõju diroksimeelfumaraadi farmakokineetilisele profiilile uurivas uuringus ei esinenud kerge (eGFR 60...89 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>) ega raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>) osalejatel kliiniliselt olulisi muutusi MMF-i plasmakontsentratsioonis. Samas suurenes HES-i plasmakontsentratsioon kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korra vastavalt 1,3, 1,8 ja 2,7 korda (vt lõik 4.8). Andmed diroksimeelfumaraadi pikaajalise kasutuse kohta mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## *Maksakahjustus*

Kuna diroksimeelfumaraat ja monometüülfumaraat metaboliseeritakse esteraaside poolt CYP450 süsteemi osalusega, siis maksakahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Toksilisus

Neerutoksilisus rottidel ja ahvidel hõlmas tubulaarset degeneratsiooni/nekroosi koos regeneratsiooniga, tubulaarset hüpertroofiat ja/või interstitsiaalset fibroosi, neerude suurenenud kaalu ning kliinilise patoloogia parameetrite (uriini kogus, erikaal ja neeruvigastuse biomarkerid) muutuseid. Kroonilise toksikoloogia uuringutes täheldati neerudes kahjulikke leide monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni korral, mis võrdus AUC-ga diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures.

Seedetraktitoksilisus hiirtel ja rottidel hõlmas limaskesta hüperplaasiat ja hüperkeratoosi näärmeteta maos (eelmagu) ja kaksteistsõrmiksooles. Ahvidel iseloomustas halba talutavust seedetraktis annusest sõltuv oksendamise, maoärritus, veritsus ja põletik ning ka kõhulahtisus. Need leiud tekkisid monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 2 korda suurem kui diroksimeelfumaraadi AUC maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures.

Südamepõletikku ja -nekroosi täheldati 91-päevases rottidel läbi viidud toksilisuse uuringus kolmel isasel rottil monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 4 korda suurem kui diroksimeelfumaraadi AUC maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures. Need südamega seotud leiud esinesid ka muudes toksilisuse uuringutes rottidel, sh ravimata kontrollrühmas, aga mitte ahvidel. Need südamepõletikud esindavad tõenäoliselt rottide levinud taustakahjustuste ägenemist ega ole inimestel olulised.

Distalse ja proksimaalse reieluu ja proksimaalse sääreluu osaliselt tagasipööratavat kasvuplaadi düsplaasiat täheldati 91-päevases toksilisuse uuringus ahvidel monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni korral, mis oli 15 korda suurem kui diroksimeelfumaraadi AUC maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures. Toksilisus luudele võib olla seotud ahvide puberteedieelse vanusega, sest luuareng oli pärssitud ka noortel rottidel (vt all), kuid seda ei mõjutanud väiksemad annused kroonilise toksilisuse uuringus ahvidel ega täiskasvanud rottidel. Leiud luudel on täiskasvanud patsientidele raviannuse korral väheolulised.

Toksilisust munanditele, mis hõlmas minimaalset seemnetorukeste epiteelkoe degeneratsiooni, gigantsete spermatiidide suurenenud esinemissagedust, tubulaarses epiteelkoes spermatiidide arvu väikest vähenemist ja munandite kaalu vähenemist, täheldati *rasH2* hiirte metsikut tüüpi pesakonnakaaslastel. Need leiud esinesid monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioonide korral, mis olid AUC põhjal 15 korda suuremad AUC-st diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures, osutades raviannuste korral piiratud olulisusele inimestel.

#### Genotoksilisus

Diroksimeelfumaraadi *in vitro* ja *in vivo* uuringud ei andnud tõendeid kliiniliselt olulise genotoksilise riski kohta.

#### Kantserogenees

Diroksimeelfumaraati testiti transgeensetel *rasH2*-hiirtel transgeense bioanalüüsiga ja rottidel 2-aastase bioanalüüsiga. Diroksimeelfumaraat ei olnud transgeensetel hiirtel ja emastel rottidel kantserogeenne, kuid suurendas isastel rottidel munandi Leydigi rakkude adenoomide esinemissagedust 150 mg/kg/ööpäevas annuse korral (monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioon

oli ligikaudu 2 korda kõrgem kui AUC maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures). Nende leidude seos inimeste terviseriskiga ei ole veel selge.

### Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Diroksimeelfumaraat ei kahjustanud emaste ega isaste rottide fertiilsust monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni korral, mis oli ligikaudu 7 korda suurem kui diroksimeelfumaraadi AUC maksimaalse soovitusliku inimesel kasutatava annuse juures.

Rottidel, kellele manustati organogeneesi ajal suukaudselt diroksimeelfumaraati annustes 40, 100 ja 400 mg/kg/ööpäevas, täheldati loote väiksemat kehakaalu ja skeleti luustumise erinevusi emasloomale toksilise diroksimeelfumaraadi annuse 400 mg/kg/ööpäevas korral. Kõrvaltoimeid esile mitte kutsunud tasemel oli plasmakontsentratsioon umbes 2× monometüülfumaraadi AUC-st diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimestel kasutatava annuse juures.

Küülikutel, kellele manustati suukaudselt diroksimeelfumaraati kogu organogeneesi vältel annustes 50, 150 ja 350 mg/kg/ööpäevas täheldati skeleti väärarengute esinemissageduse suurenemist (lülakeha *centra* anomaalia, tugeva väärarenguga rinnakusegmentid ja lülakehade anomaalia koos seonduva roideanomaaliaga) annusel  $\geq 150$  mg/kg/ööpäevas. Annuse 350 mg/kg/ööpäevas juures esines samuti rohkem loote skeletihäireid, aborteerumist, surma pärast implanteerumist ja seeläbi loote elujõulisuse vähenemist, mis on arvatavasti seotud toksilisusega emasloomale. Kõrvaltoimeid esile mitte kutsunud tasemel oli plasmakontsentratsioon umbes 2× monometüülfumaraadi AUC-st diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimestel kasutatava annuse juures. Skeleti väärarengute olulisus inimestel ei ole hetkel teada.

Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus tiinetel rottidel, kellele manustati diroksimeelfumaraati suukaudselt annustes 40, 100 või 400 mg/kg/ööpäevas läbi kogu poegimise ja imetamise, täheldati poegade vähenenud sünnikaalu ja kehakaalu/kaalutõusu, mida seostati emaslooma vähenenud kehakaalu/kaalutõusu ja toidutarbimisega. Kõrvaltoimeid esile mitte kutsunud tasemel oli plasmakontsentratsioon umbes 3× monometüülfumaraadi AUC-st diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimestel kasutatava annuse juures.

### Toksilisus noorloomadel

Noorte rottide toksilisusuuringus manustati diroksimeelfumaraati suukaudselt alates 25. sünnijärgsest päevast (*postnatal day*, PND) kuni 36. PND-ni, mis vastab inimestel umbes 2. kuni 3. eluaastast kuni puberteedini. Lisaks sihtorgani toksilisusele neerudes ja näärmeteta maos täheldati mõjusid luudele, h reieluu suuruse, massi ja tiheduse vähenemist, samuti luugeomeetria muutuseid. Luuliste mõjude seos väiksema kehakaaluga on võimalik, kuid ka otsest mõju ei saa välistada. Kõrvaltoimeid esile mitte kutsunud tasemel oli plasmakontsentratsioon umbes 1,4× monometüülfumaraadi AUC-st diroksimeelfumaraadi maksimaalse soovitusliku inimestel kasutatava annuse juures. Luuliste leidude olulisus täiskasvanud patsientidel on piiratud. Olulisus lastel ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1) tüüp A  
Krospondoon, A-tüüpi  
Tselluloos, mikrokristalliline  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Trietüültsitraat  
Talk  
Magneesiumstearaat

### Kapsli kest

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Kaaliumkloriid  
Karrageen

### Kapslite trükivärv (must tint)

Šellak  
Kaaliumhüdrosiid  
Must raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

32 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpudelis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE-st pudel polüpropüleenist lapsekindla korgi ja silikageelist desikandiga.

Paki suurus:

120 (1 pudel) või 360 (3 pudelit) gastroresistentset kõvakapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Alkermes Pharma Ireland Limited  
Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4  
Iirimaa  
D04 C5Y6

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vumerity 231 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
diroksimeelfumaraat

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 231 mg diroksimeelfumaraati.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 gastroresistentset kõvakapslit  
360 gastroresistentset kõvakapslit (3×120)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ärge purustage ega närige.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge desikanti alla neelake.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpudelis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1585/001 120 gastroresistentset kõvakapslit  
EU/1/21/1585/002 360 gastroresistentset kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vumerity

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEAVE PUDELIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vumerity 231 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
diroksimeelfumaraat

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 231 mg diroksimeelfumaraati.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 gastroresistentset kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ärge purustage ega närige.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ärge desikanti alla neelake.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida originaalpudelis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1585/001 120 gastroresistentset kõvakapslit  
EU/1/21/1585/002 360 gastroresistentset kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Vumerity 231 mg gastroresistentsed kõvakapslid diroksimeelfumaraat

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vumerity ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vumerity võtmist
3. Kuidas Vumerity't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vumerity't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Vumerity ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Vumerity

Vumerity sisaldab aktiivse toimeainena diroksimeelfumaraati.

##### Milleks Vumerity't kasutatakse

Vumerity't kasutatakse täiskasvanutel hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex* – SM) raviks. SM on pikaajaline seisund, mille puhul immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) töötab valesti ja ründab kesknärvisüsteemi (KNS) osi (peaaju, seljaaju ja silma nägemisnärv), põhjustades põletikku, mis kahjustab närve ja neid ümbritsevat isolatsioonikihti. Ägenemiste-haigusnähtude ajutise kadumisega SM-i iseloomustavad korduvad atakid kesknärvisüsteemis (retsiidiivid). Sümptomid on igal patsiendil erinevad, aga tavaliselt väljenduvad kõndimishäiretes, tasakaaluhäiretes ja nägemishäiretes (nt hägune või topeltnägemine). Need sümptomid võivad ataki möödumisel täielikult kaduda, kuid mõned häired võivad jääda püsima.

##### Kuidas Vumerity toimib

See ravim tõstab arvatavalt valguga Nrf2 aktiivsust, mis reguleerib teatud geene, mis toodavad „antioksidante“, mis on kaasatud rakkude kaitsmisesse kahjustuste eest. See aitab kontrollida immuunsüsteemi aktiivsust ja vähendada pea- ja seljaaju kahjustusi.

#### 2. Mida on vaja teada enne Vumerity võtmist

##### Vumerity't ei tohi võtta

- kui olete diroksimeelfumaraadi, sellega seotud ainete (fumaraatide või fumaarhappe estrite) või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui on kahtlus, et te põete harva esinevat ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML) või kui PML-i diagnoos on kinnitust leidnud.



## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Vumerity võib mõjutada **vere valgeliblede hulka, neere ja maksa**. Enne Vumerity võtmist teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida valgeliblesid ning veendub, et teie neerud ja maks töötavad korralikult. Ravi käigus teeb arst neid analüüse perioodiliselt. Kui ravi ajal teie vere valgelibled vähenevad, võib arst kaaluda täiendavate analüüside tegemist või ravi lõpetada.

Kui te arvate, et teie hulgiskleroos ägeneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige neist kohe arstile, kuna need võivad olla harva esineva ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), sümptomid. PML on raske seisund, mis võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. Lugege teavet selle infolehe lõigust 4 „PML ja väiksem lümfotsüütide hulk“.

**Teatage enne Vumerity võtmist arstile, kui teil on:**

- raske **infektsioon** (näiteks kopsupõletik)
- raske **neeruhaigus**
- raske **maksahaigus**
- **mao-** või **soolehaigus**

Õhetus (näo ja keha punaseks muutumine) on väga sage kõrvaltoime. Tõsine õhetus võib koos muude sümptomitega olla märk raskest allergilisest reaktsioonist ja seda on märgatud vähesel arvul patsientidel (lugege selle infolehe lõiku 4 „Rasked allergilised reaktsioonid“). Kui õhetus tekitab teile probleeme, võib teie arst teile anda selle raviks ravimeid.

Vumerity võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni, mida tuntakse ülitundlikkusreaktsioonina. Vumerity't võttes on teil vaja teada kõiki olulisi märke ja sümptomeid ja neid osata märgata. Lugege teavet selle infolehe lõigust 4 „Rasked allergilised reaktsioonid“.

Vumerity'ga ravi ajal võib tekkida vöötohatis (*herpes zoster*). Mõnel juhul on esinenud raskeid tüsistusi. **Teatage kohe oma arstile**, kui arvate, et teil on ükskõik millised vöötohatis sümptomid. Need on loetletud selle infolehe lõigus 4.

On teatatud harvaesinevast, kuid raskest neeruhaigusest (Fanconi sündroom) seotud toimeainete (dimetüülfumaraat kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega) kasutamisel. Kui märkate, et urineerite rohkem, teil on suurem janu ja joote tavalisest rohkem või kui teie lihased tunduvad olevat nõrgemad, te murrate mõne luu või teil on valud, rääkige oma arstiga võimalikult kiiresti, et seda saaks edasi uurida.

## Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele, sest Vumerity kasutamise kogemus on liiga piiratud, et teada selle ohutust ja efektiivsust selles patsiendirühmas.

## Muud ravimid ja Vumerity

**Teatage oma arstile või apteekrile**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Täpsemalt:

- ravimid, mis sisaldavad **fumaarhappe estreid** (fumaraate);
- **keha immuunsüsteemi mõjutavad ravimid**, sealhulgas **keemiaravi, immunosupressandid** või **muud SM-i raviks kasutatavad ravimid**
- **neerufunktsiooni mõjutavad ravimid**, sealhulgas mõned **antibiootikumid** (nagu *aminoglükosiidid*, mida kasutatakse infektsioonide raviks), „**vett välja ajavad tabletid**“ (*diureetikumid*), **teatud tüüpi valuvaigistid** (näiteks ibuprofeen ja teised sarnased põletikuvastased ravimid ning ilma retseptita ostetud ravimid) ja **liitiumi** sisaldavad ravimid;

- Vumerity võtmine koos teatud tüüpi vaktsiinidega (elusvaktsiinid) võib põhjustada põletiku tekkimist ning seetõttu tuleb vaktsineerimist vältida. Teie arst annab nõu, kas tuleb manustada teist tüüpi vaktsiine (mitte-elusvaktsiine).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasedus

Kui te olete rase, siis ärge kasutage Vumerity't enne nõupidamist oma arstiga. Põhjuseks on, et Vumerity võib kahjustada teie sündimata last. Kui te olete rasestumisvõimeline, siis peaksite kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas dioksimeelfumaraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Teie arst aitab otsustada, kas te peaksite lõpetama imetamise või lõpetama Vumerity kasutamise. See sõltub imetamise kasulikkusest teie lapsele ja teie jaoks ravist saadava kasu hindamisest.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavasti ei mõjuta Vumerity teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **3. Kuidas Vumerity't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Algannus**

Soovituslik algannus on 231 mg (üks kapsel) kaks korda ööpäevas. Algannus tuleb võtta esimesed 7 päeva, seejärel võtta säilitusannus.

### **Säilitusannus**

Soovituslik säilitusannus on 462 mg (kaks kapslit) kaks korda ööpäevas.

Vumerity on suukaudseks kasutamiseks

**Neelake kapsel alla tervelt**, vähese veega. Ärge purustage ega närige või puistake kapsli sisu toidule, sest see võib suurendada mõnda kõrvaltoimet.

Võite võtta Vumerity't kas söögi ajal või tühja kõhuga. Kui teil esineb kõrvaltoimeid, nagu õhetus või kõhuprobleemid, siis toiduga võtmine võib neid sümptomeid leevendada.

### **Kui te võtate Vumerity't rohkem, kui ette nähtud**

**Teatage kohe oma arstile**, kui olete võtnud liiga palju kapsleid. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis sarnanevad allpool lõigus 4 kirjeldatule.

### **Kui te unustate Vumerity't võtta**

**Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui järgmise planeeritud annuseni jääb vähemalt 4 tundi, siis võtke võtmata jäänud annus. Muul juhul jätke võtmata jäänud annus vahele ja võtke järgmine plaanipärane annus tavapärasel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Masked kõrvaltoimed**

##### **PML ja väiksem lümfotsüütide hulk**

PML-i esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

Vumerity võib vähendada lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) arvu. Vere valgeliblede vähesus võib suurendada teie infektsiooniriski, sh riski harvaesineva ajuinfektsiooni – progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) – tekkeks. PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. PML-i on esinenud pärast ühe- kuni viieaastast ravi seotud ravimi dimetüülfumaraadiga, mille tõttu peab teie arst kogu raviperioodi jooksul pidevalt jälgima teie vere valgeliblede arvu ja te ise peate olema tähelepanelik allpool kirjeldatud PML-i võimalike sümptomite tekke suhtes. PML-i tekke risk võib olla suurem, kui olete varem võtnud mõnda immuunsüsteemi talitlust alla suruvat ravimit.

PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. Sümptomiteks võivad olla ühe kehapoolse nõrkuse teke või süvenemine; kohmakus; nägemise, mõtlemise või mälu muutused; segasus või isiksusemuutused või kõne- ja suhtlusraskused, mis kestavad kauem kui mõni päev.

Seetõttu on väga oluline rääkida oma arstiga niipea kui võimalik, kui tunnete Vumerity ravi ajal, et teie *sclerosis multiplex* ägeneb või kui märkate mis tahes uusi sümptomeid. Samuti rääkige oma partneri või hooldajatega ja kirjeldage neile oma ravi. Teil võib tekkida sümptomeid, mida te ise ei märka.

**→ Helistage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist neist sümptomitest**

##### **Masked allergilised reaktsioonid**

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

Õhetus on väga sage kõrvaltoime. Aga kui õhetusega kaasneb punetav lööve või nõgestõbi **ja** teil tekib midagi järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte, suu või keele turse (*angioödeem*),
- vilisev hingamine, hingamiskõhatus või õhupuudus (*düspnoe, hüüpoksia*),
- peeringlus või teadvusekaotus (*hüüpotsüütide hulk*),

siis võib see viidata raskele allergilisele reaktsioonile (*anafülaksia*).

**→ Lõpetage Vumerity võtmine ja helistage kohe arstile**

##### **Muud kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- näo või keha punaseks muutumine, sooja-, kuuma-, põletustunne või kihelus (*õhetus*);
- kõhulahtisus;
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- kõhuvalu või kõhukrambid.

#### Kõrvaltoimed, mis võivad ilmned teie vere- või uriinianalüüsis

- ketoonide nimelised ained, mida keha loomulikult teel toodab, ilmnevad väga sagedasti uriinianalüüsides ravi ajal Vumerity'ga;
- madal valgeliblede arv veres (lümfopeenia, leukopeenia). Valgete vereliblede arvu langus võib tähendada, et teie organism on vähem võimeline infektsiooniga võitlema. Kui teil on tõsine infektsioon (nagu näiteks kopsupõletik), võtke kohe ühendust oma arstiga.

**Rääkige oma arstiga**, kuidas nende kõrvaltoimetega toime tulla. Teie arst võib vähendada annust. Ärge vähendage annust enne nõupidamist oma arstiga.

#### **Sage** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- soolestiku limaskesta põletik (*gastroenteriit*);
- süda on paha (*oksendamine*);
- seedehäire (*düspepsia*);
- mao limaskesta põletik (*gastriit*);
- seedetraktiga seotud häired;
- põletustunne;
- kuumahood, kuumatunne;
- kihelev nahk (*pruuritus*);
- lööve;
- sügelevad, roosad või punased laigud nahal (*erüteem*)
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

#### Kõrvaltoimed, mis võivad ilmned teie vere- või uriinianalüüsis

- valgud (*albumiin*) uriinis (*proteinuuria*);
- maksaensüümide (*ALAT, ASAT*) taseme tõus veres.

#### **Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid (*ülitundlikkus*);
- trombotsüütide arvu vähenemine (*trombotsütopeenia*).

#### **Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ravimitest põhjustatud maksakahjustus ja vereanalüüsidega mõõdetavate maksaensüümide (*ALAT või ASAT koos bilirubiiniga*) aktiivsuse suurenemine;
- vöötohatis (*herpes zoster*) järgmiste sümptomitega: nahal on tekkinud villid, põletustunne, sügelus või valulikkus, tüüpiliselt ülakeha ühel poolel või näol, ning teised sümptomid, nagu palavik ja nõrkus infektsiooni algfaasis, millele järgnevad tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga;
- nohu (*rinorröa*)

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vumerity't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast tähist „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpudelis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Vumerity sisaldab

**Toimeaine** on diroksimeelfumaraat.

Üks kapsel sisaldab 231 mg diroksimeelfumaraati.

**Teised koostisosad** on: kapsli sisu: metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1) tüüp A; krosprovidoon, A-tüüpi; tselluloos, mikrokristalliline; kolloidne veevaba ränidioksiid; trietüültsitraat; talk; magneesiumstearaat; kapsli kest: hüpromelloos; titaandioksiid (E171); kaaliumkloriid; karrageen; kapsli trükivärv: must raudoksiid (E172), šellak, kaaliumhüdroksiid.

### Kuidas Vumerity välja näeb ja pakendi sisu

Vumerity 231 mg gastroresistentsed kõvakapslid on valged ja neile on trükitud musta tindiga „DRF 231 mg“.

Vumerity on saadaval 120 või 360 (3×120) kapslit sisaldavate pakkidena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

### Tootja

Alkermes Pharma Ireland Limited  
Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4  
Iirimaa  
D04 C5Y6

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel: + 36 1 899 9883

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 5849901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 318 8450

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.