

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 231 mg fumaranu diroksymelu (*diroximelis fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Biała kapsułka, rozmiar 0 (o długości ok. 18 mm), z nadrukiem „DRF 231 mg” wykonanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vumerity jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego została ustalona, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 231 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 462 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Tymczasowe zmniejszenie dawki do 231 mg dwa razy na dobę może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 462 mg dwa razy na dobę.

Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie danych z badań bez grupy kontrolnej profil bezpieczeństwa stosowania fumaranu diroksymelu u pacjentów w wieku ≥ 55 wydaje się porównywalny z tym u pacjentów w wieku < 55 lat. W badaniach klinicznych fumaran diroksymelu stosowano u zbyt ograniczonej i niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania fumaranu diroksymelu u pacjentów z umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano stosowania fumaranu diroksymelu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vumerity u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do poniżej 18 lat.

U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt Vumerity nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Vumerity należy połykać w całości, w postaci nienaruszonej. Kapsułek nie należy kruszyć ani rozgryzać, a zawartości nie należy wysypywać na jedzenie, ponieważ powłoczka dojelitowa kapsułki zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.

Produkt Vumerity można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których mogą wystąpić działania niepożądane w postaci nagłego zaczerwienienia skóry lub ze strony układu pokarmowego, przyjmowanie z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne estry kwasu fumarowego (patrz punkt 4.5).

Podejrzanie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fumaran diroksymelu oraz fumaran dimetylu są metabolizowane do fumaranu monometylu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Przewiduje się, że ryzyko związane ze stosowaniem fumaranu diroksymelu będzie podobne do ryzyka stwierdzonego w przypadku stosowania fumaranu dimetylu, nawet jeśli nie wszystkie z wymienionych poniżej zagrożeń obserwowano konkretnie w przypadku fumaranu diroksymelu.

Badania krwi/analizy laboratoryjne

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia produktem Vumerity, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 -krotnie przekroczone górna granica normy – GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2 -krotnie przekroczone GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio po rozpoczęciu stosowania, po kilku tygodniach lub jeszcze później. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

U pacjentów leczonych fumaranem dioksymelu może wystąpić limfopenia (patrz punkt 4.8). Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów okaże się poniżej prawidłowego zakresu, przed wdrożeniem leczenia należy dokładnie ocenić możliwe przyczyny. Produktu Vumerity nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów i u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące należy wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i następujące postępowanie:

- U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać leczenia.
- U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$, które utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem.
- U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej).

Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu uzyskania prawidłowych wartości (patrz punkt 5.1). Po uzyskaniu prawidłowych wartości i gdy brak innych metod leczenia, na podstawie oceny klinicznej należy zdecydować, czy ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Vumerity.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu zgłaszano przypadki PML (patrz punkt 4.8). PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (ang. *John Cunningham virus*, JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.

Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią.

Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:

- czas trwania terapii produktem Vumerity; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia fumaranem dimetylu, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana,
- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej (patrz punkt 4.8) oraz
- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne (patrz poniżej).

Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla stwardnienia rozsianego (łac. *Sclerosis multiplex*, SM), czy też mogą wskazywać na PML.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Vumerity oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać kolejny rzut SM. Typowe objawy związane z PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezdolność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy.

PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu JCV. Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anti-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu lub produktem Vumerity. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, należy na stałe odstawić produkt Vumerity.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu diroksymelu w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML.

Przypadki PML zdarzały się u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane ze stosowaniem natalizumabu. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią.

Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania fumaranu dimetylu wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu.

Zastępując inny lek modyfikujący przebieg choroby produktem Vumerity, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu SM. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia (patrz: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie badano długoterminowego bezpieczeństwa stosowania fumaranu diroksymelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym należy zachować ostrożność rozważając stosowanie leczenia w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Fumaranu diroksymelu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym należy zachować ostrożność rozważając stosowanie leczenia w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Fumaranu diroksymelu nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego. W związku z tym należy zachować ostrożność rozważając stosowanie leczenia w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry

U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników kluczowych badań klinicznych oceniających fumaran dimetylu, leczonych fumaranem dimetylu, wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizacji pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry podczas leczenia produktem Vumerity (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej (patrz punkt 4.5). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego.

Reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu fumaranu dimetylu. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Vumerity i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

W badaniach fazy III fumaranu dimetylu z kontrolą placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna.

Fumaran diroksymelu wykazuje właściwości immunomodulacyjne (patrz punkt 5.1).

Pacjentom przyjmującym produkt Vumerity należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z ciężkimi zakażeniami dopóki zakażenie nie ustąpi.

Nie stwierdzano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$ lub $<0,5 \times 10^9/l$. Jeżeli leczenie produktem Vumerity jest kontynuowane mimo umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML (patrz podpunkt dotyczący PML).

Zakażenia półpaścem

Stosowanie fumaranu diroksymelu i stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z przypadków związanych ze stosowaniem fumaranu dimetylu nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć odstawienie leczenia do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia produktem Vumerity, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresa może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmiażdżeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć wystąpienie zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas leczenia należy unikać jednoczesnego stosowania innych estrów kwasu fumarowego (zarówno miejscowo, jak i układowo).

Produktu Vumerity nie należy podawać jednocześnie z fumaranem dimetylu.

Zarówno badania *in vitro* i (lub) *in vivo* blokowania transporterów i *in vitro* blokowania oraz indukcji enzymu CYP, jak również badania wiązania białek przez fumaran diroksymelu oraz jego główne metabolity, czynny metabolit fumaran monometylu (MMF) oraz nieczynny metabolit 2-hydroksyetylo bursztynian (HES), nie wykazały ryzyka interakcji.

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro* nie wykazały interakcji pomiędzy fumaranem dimetylu a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, chociaż badań tych nie prowadzono podczas stosowania fumaranu diroksymelu. W badaniu *in vivo*, jednoczesne stosowanie fumaranu dimetylu oraz złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (norgestymat i etynyloestradiol) nie prowadziło do istotnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie wydaje się, by fumaran diroksymelu wpływał na ich ekspozycję.

Nie badano stosowania fumaranu diroksymelu w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania. W badaniach klinicznych nad SM leczenie nawrotowych rzutów choroby krótkimi seriami dożylnych kortykosteroidów nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości infekcji.

Podczas leczenia produktem Vumerity można rozważyć jednoczesne stosowanie szczepionek inaktywowanych zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. W badaniu klinicznym z udziałem ogółem 71 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), u pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 6 miesięcy (n=38) lub niepegylowany interferon przez co najmniej 3 miesiące (n=33) wystąpiła porównywalna odpowiedź immunologiczna (definiowana jako ≥ 2 -krotne zwiększenie miana przeciwciał w stosunku do stanu przed podaniem szczepionki) na toksoid tężcowy i skoniugowaną polisacharydową szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C (neoantygen), podczas gdy odpowiedź immunologiczna na różne serotypy nieskoniugowanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (antygen T-zależny) różniła się w obu grupach. Pozytywną odpowiedź immunologiczną (definiowaną jako ≥ 4 -krotne zwiększenie miana przeciwciał) na trzy szczepionki uzyskano u mniejszej liczby pacjentów w obu grupach. Stwierdzono niewielkie liczbowe różnice w odpowiedzi na toksoid tężcowy i polisacharyd pneumokokowy serotypu 3 na korzyść pacjentów przyjmujących niepegylowany interferon.

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek u pacjentów przyjmujących lek Vumerity. Stosowanie żywych szczepionek może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom, chyba że w uzasadnionych indywidualnych przypadkach zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa ryzyko związane ze szczepionką.

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W dwóch badaniach fumaranu dimetylu z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg (lub równowartości) kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej 30 minut przed zastosowaniem fumaranu dimetylu przez, odpowiednio, 4 dni i 4 tygodnie leczenia nie zmieniało farmakokinetycznego profilu fumaranu dimetylu. Należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem kwasem acetylosalicylowym przed podaniem go pacjentom z rzutowo-remisyjną postacią SM, stosującym produkt Vumerity. Nie badano jednak dłuższego (>4 tygodnie) stosowania kwasu acetylosalicylowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Równoczesne leczenie produktami nefrotoksycznymi (takimi jak aminoglikozydy, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i sole litu) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek (takich jak białkomocz, patrz punkt 4.8) u pacjentów leczonych produktem Vumerity (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fumaranu diroksymelu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Vumerity nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Produkt Vumerity można stosować u kobiet w ciąży, jedynie gdy jest to wyraźnie konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fumaran diroksymelu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Vumerity, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Vumerity na płodność u ludzi. Dane pochodzące z badań fumaranu diroksymelu nie wykazały obniżenia płodności u mężczyzn ani kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vumerity nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Fumaran diroksymelu oraz fumaran dimetylu po podaniu doustnym i zanim przedostaną się do krążenia ogólnoustrojowego są szybko metabolizowane do fumaranu monometylu. Po zmetabolizowaniu działania niepożądane są podobne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (35%) były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka u 14%, nudności u 12%, ból brzucha u 10%, bóle w nadbrzuszu u 10%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które były częściej zgłaszane przez pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu niż pacjentów otrzymujących placebo, w dwóch kluczowych badaniach fazy III badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w tabeli 1.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów (SOC). Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML) ¹	Nieznana
	Półpasiec ¹	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia ^{1, 2}	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Nieznana
	Duszność	Nieznana
	Hipoksja	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze	Nieznana
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry ¹	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wodnisty z nosa	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Ból w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ¹	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ¹	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
	Łysienie	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albumin w moczu	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

¹ Szczegółowe informacje podane są w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

² Limfopenię zgłaszano w niekontrolowanym, otwartym badaniu fazy III fumaranu diroksymelu jako występującą bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagle zaczerwienienie skóry

W badaniach fumaranu dimetylu kontrolowanych placebo częstość nagłego zaczerwienienia skóry (34% w porównaniu do 5%) oraz uderzeń gorąca (7% w porównaniu do 2%) była większa u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę niż placebo. Objaw ten opisywany jest zwykle jako nagłe zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca, ale może obejmować także inne reakcje (np. uczucie gorąca, zaczerwienienie, świąd i uczucie pieczenia skóry). Zdarzenia te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują nagłe zaczerwienienia skóry działania te mogą powtarzać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z nagłym zaczerwienieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu nagłego zaczerwienienia skóry. Częstość występowania nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu, które może przejawiać się w postaci uogólnionego rumienia, wysypki i(lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

W badaniu III fazy fumaranu diroksymelu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (patrz punkt 5.1) nagłe zaczerwienienie skóry oraz uderzenia gorąca obserwowano u 32,8% i 1,6% pacjentów leczonych fumaranem diroksymelu oraz u 40,6% i 0,8% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Nie zaobserwowano nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu ani przerwania leczenia w związku z nagłym zaczerwienieniem skóry.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), bóle w nadbrzuszu (10% w porównaniu do 6%), ból brzucha (9% w porównaniu do 4%), wymioty (8% w porównaniu do 5%) oraz niestrawność (5% w porównaniu do 3%)] była większa u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłaszane w badaniu klinicznym fumaranu diroksymelu i fumaranu dimetylu przedstawiono w punkcie 5.1.

Czynność wątroby

Z danych uzyskanych w badaniach fumaranu dimetylu kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższonymi stężeniami transaminaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż górna granica normy. Zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej ≥ 3 x GGN, obserwowano u, odpowiednio, 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. W związku ze zwiększonym stężeniem transaminaz leczenie przzerwano w mniej niż 1% przypadków, podobnie u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, jak i pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano równoczesnego zwiększenia aktywności transaminaz ≥ 3 -krotnej wartości GGN ani stężenia bilirubiny całkowitej > 2-krotnej wartości GGN wskazującego na polekowe uszkodzenie wątroby, jednakże zgłaszano je po

wprowadzeniu do obrotu w następstwie podania fumaranu dimetylu; zdarzenia te ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Limfopenia

W badaniu fazy III fumaranu diroksymelu, prowadzonym metodą otwartej próby, bez grupy kontrolnej, leczenie przzerwano u pacjentów z potwierdzoną liczbą limfocytów wynoszącą $<0,5 \times 10^9/l$, która utrzymywała się przez ≥ 4 tygodnie.

W badaniach fumaranu dimetylu kontrolowanych placebo większość pacjentów ($> 98\%$) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$ stwierdzono u $<1\%$ pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ była obserwowana u 1 pacjenta leczonego fumaranem dimetylu. Takiej wartości nie zaobserwowano u żadnego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów $<0,91 \times 10^9/l$). Łagodną limfopenię (liczba limfocytów $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $<0,91 \times 10^9/l$) zaobserwowano u 28% pacjentów; umiarkowaną limfopenię (liczba limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $<0,8 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 11% pacjentów; ciężką limfopenię (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 2% pacjentów. W grupie z ciężką limfopenią większość stwierdzanych wartości liczbowych limfocytów pozostawała $<0,5 \times 10^9/l$ podczas kontynuacji leczenia.

Ponadto, po 48 tygodniach terapii fumaranem dimetylu w ramach niekontrolowanego, prospektywnego badania porejestacyjnego ($n=185$) u maksymalnie 37% lub 6% pacjentów stwierdzono, odpowiednio, umiarkowane ($\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $<0,4 \times 10^9/l$) lub istotne ($<0,2 \times 10^9/l$) zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, przy czym częściej występował spadek limfocytów T CD8+, do poziomu $<0,2 \times 10^9/l$ i $<0,1 \times 10^9/l$ u maksymalnie, odpowiednio, 59% i 25% pacjentów.

W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych, pacjentów z liczbą limfocytów poniżej DGN, u których przzerwano leczenie fumaranem dimetylu monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do wartości DGN (patrz punkt 5.1).

Zakażenia, w tym PML i zakażenia oportunistyczne

Zgłaszano przypadki zakażenia JCV powodującego PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu (patrz punkt 4.4). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. W jednym z badań klinicznych u jednego pacjenta przyjmującego fumaran dimetylu wystąpiła zakończona zgonem PML w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (liczby limfocytów przeważnie $<0,5 \times 10^9/l$ przez 3,5 roku). Po wprowadzeniu do obrotu, PML wystąpiła też w przebiegu umiarkowanej i łagodnej limfopenii ($>0,5 \times 10^9/l$ do $<DGN$, według zakresu referencyjnego określonego przez lokalne laboratorium).

U kilku pacjentów z PML, u których oznaczono liczbę podtypów limfocytów T w momencie rozpoznania PML, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów T CD8+ do poziomu $<0,1 \times 10^9/l$, a redukcja liczby limfocytów T CD4+ była zróżnicowana (od $<0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) i ściślej skorelowana z ogólnym stopniem nasilenia limfopenii ($<0,5 \times 10^9/l$ do $<DGN$). W efekcie u tych pacjentów występował podwyższony stosunek limfocytów CD4+/CD8+.

Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu, jak i fumaranu diroksymelu. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią, leczonych fumaranem dimetylu. Ponadto większość przypadków

PML po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat.

W związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas trwającego długoterminowego badania uzupełniającego, w którym 1736 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym było leczonych fumaranem dimetylu, 5% z nich zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie zachorowania na półpaśiec o nasileniu przeważnie łagodnym lub umiarkowanym. U większości pacjentów, włączając tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była wyższa niż dolna granica normy. U większości pacjentów ze współistniejącymi liczbami limfocytów poniżej wartości DGN limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką. Po wprowadzeniu do obrotu większość przypadków zakażenia półpaścem stanowiły przypadki nieuznane za ciężkie, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Jednak w momencie zgłaszania u większości pacjentów występowała limfopenia umiarkowana (od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) lub ciężka (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach fumaranu dimetylu kontrolowanych placebo stężenie ciał ketonowych w moczu (1+ lub więcej) było większe u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

Stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D zmniejszyły się u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu bardziej niż w grupie placebo (procentowa mediana zmniejszenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 25% i 15%), natomiast stężenia parathormonu (PTH) zwiększały się bardziej u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w porównaniu do placebo (procentowa mediana zwiększenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 29% i 15%). Średnie wartości dla obu parametrów utrzymywały się w granicach normy.

W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia fumaranem dimetylu obserwowano przemijający wzrost średniej liczby granulocytów kwasochłonnych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu Vumerity u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W zgłaszanych przypadkach przedawkowania objawy opisywane były zgodne z profilem znanych działań niepożądanych produktu. Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację fumaranu diroksymelu, jak również nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania zaleca się wdrożenie objawowego leczenia wspomagającego, stosownie do wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX09

Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu diroksymelu w SM nie jest w pełni poznany. Fumaran diroksymelu działa za pośrednictwem głównego metabolitu, fumaranu monometylu. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu monometylu wynika, przynajmniej częściowo, z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. *(erythroid derived 2) like 2*]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2.

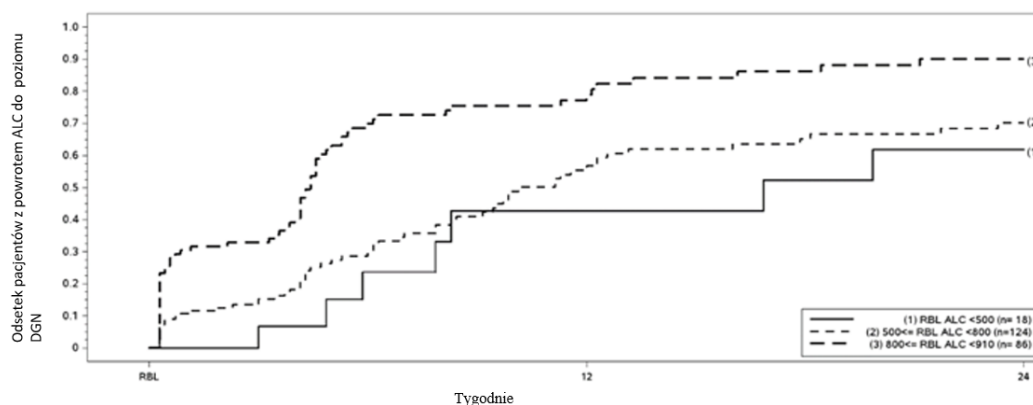
Działanie farmakodynamiczne

Działanie na układ odpornościowy

W badaniach klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne fumaranu dimetylu. Fumaran dimetylu i fumaran monometylu (czynny metabolit fumaranu diroksymelu i fumaranu dimetylu) znacząco hamują aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. Ponadto wpływają na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (T_H1 , T_H17) oraz pobudzanie produkcji komórek przeciwzapalnych (T_H2). W badaniach fazy III u pacjentów z SM (DEFINE, CONFIRM i ENDORSE) po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku przeciętnie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau. W tych badaniach pacjentów, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, gdy liczba limfocytów spadła poniżej DGN (910 komórek/mm^3), monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do DGN.

Rycina 1 przedstawia odsetek pacjentów, u których oszacowano metodą Kaplana-Meiera osiągnięcie DGN bez przedłużającej się ciężkiej limfopenii. Wartość wyjściową powrotu do normy (*ang. recovery baseline*, RBL) zdefiniowano jako ostatnią bezwzględną liczbę limfocytów (*ang. Absolute Lymphocyte Count*, ALC) w trakcie leczenia przed odstawieniem fumaranu dimetylu. Szacowany odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości DGN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) w tygodniu 12. i 24., z łagodną, umiarkowaną lub ciężką limfopenią w punkcie RBL, przedstawiony jest w tabeli 2, tabeli 3 i tabeli 4, z 95% punktowymi przedziałami ufności. Błąd standardowy estymatora Kaplana-Meiera w odniesieniu do funkcji przeżycia obliczano za pomocą wzoru Greenwooda.

Ryc. 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości ≥ 910 komórek/ mm^3 DGN wobec wartości w punkcie wyjściowym RBL



Liczba pacjentów zagrożonych

RBL: ALC < 500 komórek/ mm^3

18

6

4

RBL: ALC ≥ 500 do < 800 komórek/ mm^3

124

33

17

RBL: ALC ≥ 800 do < 910 komórek/ mm^3

86

12

4

Tabela 2: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, łagodna limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z łagodną limfopenią ^a	Okres wyjściowy N=86	Tydzień 12 N=12	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacjenci z ALC < 910 i ≥ 800 komórek/ mm^3 w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 3: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, umiarkowana limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z umiarkowaną limfopenią ^a	Okres wyjściowy N=124	Tydzień 12 N=33	Tydzień 24 N=17
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacjenci z ALC < 800 i ≥ 500 komórek/ mm^3 w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 4: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, ciężka limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z ciężką limfopenią ^a	Okres wyjściowy N=18	Tydzień 12 N=6	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacjenci z ALC <500 komórek/mm³ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Po podaniu doustnym, fumaran diroksymelu oraz fumaran dimetylu są szybko metabolizowane przez esterazy do tego samego aktywnego metabolitu, fumaranu monometylu, zanim przedostaną się do krążenia ogólnoustrojowego. Analizując ekspozycję na fumaran monometylu (patrz punkt 5.2) wykazano porównywalność PK fumaranu diroksymelu oraz fumaranu dimetylu, w związku z tym zakłada się, że ich profile skuteczności będą podobne.

Badania kliniczne z wykorzystaniem fumaranu dimetylu

Przeprowadzono dwa dwuletnie randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (Badanie DEFINE z udziałem 1234 pacjentów i Badanie CONFIRM z udziałem 1417 pacjentów) u pacjentów z RRMS. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z postępującą postacią SM.

Wykazano skuteczność (patrz tabela poniżej) i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z punktacją w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej) od 0 do 5 włącznie, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w roku poprzedzającym włączenie do badania lub u których badanie mózgu rezonansem magnetycznym (MRI) wykonane w ciągu 6 tygodni poprzedzających randomizację, ujawniło co najmniej jedną zmianę Gd⁺ (po wzmocnieniu gadolinem). Badanie CONFIRM prowadzono metodą podwójnie ślepej próby (tj. badacz / lekarz oceniający odpowiedź na badany lek też nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, octanu glatirameru.

Mediana cech wyjściowych pacjentów w badaniu DEFINE przedstawiała się następująco: wiek 39 lat, czas trwania choroby 7,0 lat, punktacja w skali EDSS 2,0. Ponadto u 16% pacjentów wynik w EDSS wynosił >3,5, u 28% wystąpiły ≥2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 42% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu SM. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 36% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd⁺ (średnia liczba zmian Gd⁺ wynosiła 1,4).

Mediana cech wyjściowych pacjentów w badaniu CONFIRM przedstawiała się następująco: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,0 lat, punktacja w skali EDSS 2,5. Ponadto u 17% wynik w EDSS wynosił >3,5, u 32% wystąpiły ≥2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 30% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu SM. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 45% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd⁺ (średnia liczba zmian Gd⁺ wynosiła 2,4).

W porównaniu do placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu uzyskano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną redukcję, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu DEFINE, tzn. odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CONFIRM, czyli roczny wskaźnik rzutów (nawrotów) (ARR) po 2 latach.

W badaniu CONFIRM roczny wskaźnik rzutów dla octanu glatirameru i dla placebo wynosił odpowiednio, 0,286 i 0,401, co odpowiadało redukcji o 29% (p=0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Octan glatirameru
Kliniczne punkty końcowe^a					
Liczba pacjentów	408	410	363	359	350
Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Częstość względna (95% CI-przedział ufności)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Odsetek nawrotów	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Punkty końcowe MRI^b					
Liczba pacjentów	165	152	144	147	161
Średnia (mediana) liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Średnia częstość zmian (95% CI-przedział ufności)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Średnia (mediana) liczba zmian Gd po 2 latach	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Iloraz szans (95% CI-przedział ufności)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Średnia (mediana) liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Średnia częstość zmian (95% CI-przedział ufności)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aWszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT; ^bDo celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI

*P-wartość <0,05; ** P-wartość <0,01; *** P-wartość <0,0001; # statystycznie nieistotna

Do 8-letniego otwartego badania kontynuacyjnego bez grupy kontrolnej (ENDORSE), włączono 1736 kwalifikujących się pacjentów z RRMS z badań głównych (DEFINE oraz CONFIRM). Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa długotrwałego stosowania fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS. Z grupy 1736 pacjentów, około połowa (909, 52%) była leczona przez 6 lat lub dłużej. 501 pacjentów było stale leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę w ramach wszystkich 3 badań, a 249 pacjentów, wcześniej otrzymujących placebo w badaniach DEFINE oraz CONFIRM, w badaniu ENDORSE leczono dawką 240 mg dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy stale otrzymywali leczenie dwa razy na dobę, byli leczeni przez maksymalnie 12 lat.

W trakcie badania ENDORSE, u ponad połowy wszystkich pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie wystąpił nawrót choroby. W przypadku pacjentów stale leczonych dwa razy na dobę we wszystkich 3 badaniach, skorygowany ARR wyniósł 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) w badaniach DEFINE oraz CONFIRM oraz 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) w badaniu ENDORSE. W przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej placebo, skorygowany ARR uległ zmniejszeniu z 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) w badaniach DEFINE oraz CONFIRM do 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) w badaniu ENDORSE.

W badaniu ENDORSE u większości pacjentów (>75%) nie stwierdzono potwierdzonej progresji niepełnosprawności (mierzonej jako utrzymująca się 6-miesięczna progresja niepełnosprawności). Zbiorcze wyniki ze wszystkich trzech badań wykazały, że u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano spójne i niskie odsetki potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy niewielkim wzroście średnich ocen w skali EDSS w ramach badania ENDORSE. Oceny MRI (do 6 lat, w tym 752 pacjentów, którzy byli wcześniej w kohorcie MRI w badaniach DEFINE oraz CONFIRM) wykazywały, że większość pacjentów (ok. 90%) nie miało zmian wzmacniających się po podaniu Gd. W ciągu 6 lat, roczna skorygowana średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych i nowych zmian w obrazach T1-zależnych pozostawała mała.

Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą:

W badaniach DEFINE oraz CONFIRM, w podgrupie pacjentów z silnie aktywną chorobą obserwowano utrzymujące się działanie terapeutyczne wobec nawrotów, natomiast nie określono dokładnie skuteczności działania pod względem czasu do utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności ruchowej. Na potrzeby schematu badań, wysoce aktywną chorobę zdefiniowano, jak następuje:

- pacjenci z 2 lub więcej rzutami w ciągu jednego roku oraz z jedną lub więcej zmianami w obrazach mózgu po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w badaniu MRI (n=42 w badaniu DEFINE; n=51 w badaniu CONFIRM) lub
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie (co najmniej rok leczenia) beta-interferonem; z co najmniej 1 rzutem w ciągu poprzedniego roku w trakcie leczenia, oraz z co najmniej 9 zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI mózgowia i co najmniej 1 zmianą Gd+, lub pacjenci z niezmienną lub większą częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu do wcześniejszych 2 lat (n=177 w badaniu DEFINE; n=141 w badaniu CONFIRM).

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Vumerity

Tolerancję fumaranu diroksymelu ze strony układu pokarmowego oceniano w wielośrodkowym badaniu fazy III z randomizacją (EVOLVE-MS-2) z udziałem 504 dorosłych pacjentów z RRMS. Badanie obejmowało 5-tygodniowy okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach leczenia. Pacjenci przeszli 1-tygodniowy okres dostosowania dawki i zostali randomizowani (1:1) do grupy otrzymującej fumaran diroksymelu w dawce 462 mg dwa razy na dobę (n=253) lub fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę (n=251). Mediana cech wyjściowych pacjentów przedstawiała się następująco: wiek 44 lata, czas trwania choroby 6,0 lat, ocena w skali EDSS 2,5. W tym badaniu tolerancję ze strony układu pokarmowego badano z wykorzystaniem skali *IGISIS*

(Indywidualnej Skali Objawów i Wpływu na Układ Pokarmowy, ang. *Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS*), według której oceniano częstość występowania, nasilenie, początek, czas trwania oraz wpływ na ogólne funkcjonowanie pacjenta pięciu poszczególnych objawów ze strony układu pokarmowego: nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, bólu w podbrzuszu oraz biegunki.

W sumie działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zaobserwowano u 34,8% pacjentów leczonych fumaranem diroksymelu oraz u 49% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Przerwało leczenie ogółem 1,6% oraz 6,0% pacjentów leczonych, odpowiednio, fumaranem diroksymelu oraz fumaranem dimetylu. Przerwanie leczenia z powodu nietolerancji ze strony układu pokarmowego wystąpiło u 0,8% oraz 4,8% pacjentów leczonych, odpowiednio, fumaranem diroksymelu oraz fumaranem dimetylu. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występujące w trakcie leczenia z częstością $\geq 5\%$ dla fumaranu diroksymelu oraz fumaranu dimetylu to, odpowiednio, biegunka (15,4% oraz 22,3%), nudności (14,6% oraz 20,7%), ból w nadbrzuszu (6,7% oraz 15,5%), ból brzucha (6,3% oraz 9,6%), ból w podbrzuszu (5,9% oraz 6,8%) oraz wymioty (3,6% oraz 8,8%).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu Vumerity u dzieci ani u młodzieży.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Vumerity w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu SM (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawany doustnie fumaran diroksymelu podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest głównie przekształcany do aktywnego metabolitu, fumaranu monometylu, oraz do głównego nieaktywnego metabolitu HES. Fumaran diroksymelu nie występuje w osoczu w mierzalnych stężeniach po doustnym podaniu, dlatego wszystkie analizy farmakokinetyki dotyczące fumaranu diroksymelu były przeprowadzane na podstawie osoczowych stężeń fumaranu monometylu. Dane farmakokinetyczne pochodziły z 10 badań klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, z 2 badań z udziałem pacjentów z SM oraz analiz populacyjnych PK. Ocena farmakokinetyczna wykazała, że ekspozycja na fumaran monometylu po doustnym podaniu fumaranu diroksymelu w dawce 462 mg oraz fumaranu dimetylu w dawce 240 mg u dorosłych pacjentów jest biorównoważna. W związku z tym oczekuje się, że fumaran diroksymelu będzie wykazywał podobną ogólną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania jak fumaran dimetylu.

Wchłanianie

Mediana T_{max} fumaranu monometylu wynosi 2,5 do 3 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i całkowita ekspozycja (AUC) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (49 mg do 980 mg). Po podaniu fumaranu diroksymelu w dawce 462 mg dwa razy na dobę pacjentom z SM w badaniu EVOLVE-MS-1, średnie C_{max} fumaranu monometylu wyniosło 2,11 mg/l. Średnia AUC_{last} po podaniu porannej dawki wyniosła 4,15 mg.h/l. Średnią dobową wartość AUC w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) fumaranu monometylu oszacowano na poziomie 8,32 mg.h/l u pacjentów z SM.

Jednoczesne podawanie fumaranu diroksymelu z wysokokalorycznym i wysokotłuszczowym posiłkiem nie miało wpływu na AUC fumaranu monometylu, ale skutkowało zmniejszeniem o ok. 44% C_{max} w porównaniu z podaniem na czczo. C_{max} fumaranu monometylu w przypadku posiłków o małej i umiarkowanej zawartości tłuszczu zostało zmniejszone, odpowiednio, o ok. 12% i 25%.

Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran monometylu. W związku z tym produkt Vumerity można przyjmować niezależnie od posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d) fumaranu monometylu waha się pomiędzy 72 l a 83 l u zdrowych uczestników po podaniu fumaranu diroksymelu. U ludzi wiązanie fumaranu monometylu z białkami osocza wyniosło mniej niż 25% i nie było zależne od dawki.

Metabolizm

W organizmie ludzkim fumaran diroksymelu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, zanim przedostanie się do krążenia układowego. W wyniku zmetabolizowania fumaranu diroksymelu przez esterazy powstają zasadniczo zarówno fumaran monometylu, czynny metabolit, jak i HES, nieczynny metabolit.

Dalszy metabolizm fumaranu monometylu odbywa się za pośrednictwem esteraz, a następnie w cyklu kwasów trikarboksyłowych (TCA), bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). Kwas fumarowy, kwas cytrynowy oraz glukoza to inne metabolity fumaranu monometylu obecne w osoczu.

Eliminacja

Fumaran monometylu jest głównie eliminowany jako dwutlenek węgla w wydychanym powietrzu, a w moczu znajdują się jedynie śladowe ilości. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) fumaranu monometylu wynosi około 1 godziny, a po wielokrotnym podaniu dawek fumaranu diroksymelu nie następuje akumulacja ekspozycji na fumaran monometylu w osoczu. W badaniach fumaranu dimetylu wydychanie CO_2 uznano za główną drogę eliminacji, którą wydalane jest 60% dawki. Wydalanie z moczem i z kałem to wtórne drogi eliminacji, usuwające odpowiednio 15,5% i 0,9% dawki.

HES jest eliminowany z osocza z $t_{1/2}$ wynoszącym od 10,7 godz. do 14,8 godz. HES jest głównie eliminowany z moczem.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran monometylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki po podawaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek w badanym zakresie dawek, od 49 mg do 980 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

Masa ciała jest główną zmienną towarzyszącą w przypadku ekspozycji na fumaran monometylu zwiększając C_{\max} oraz AUC u uczestników o mniejszej masie ciała po podaniu fumaranu diroksymelu. Nie stwierdzono wpływu na oceniane w badaniach klinicznych miary bezpieczeństwa i skuteczności. W związku z tym, dostosowanie dawki w zależności od masy ciała nie jest konieczne.

Płeć i wiek nie wpływały w statystycznie istotnym stopniu na C_{\max} ani na AUC fumaranu diroksymelu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie badano profilu farmakokinetycznego fumaranu monometylu po podaniu fumaranu diroksymelu. Parametry farmakokinetyczne fumaranu monometylu po podaniu fumaranu diroksymelu są powiązane z masą ciała. W związku z tym, oczekuje się, że ta sama dawka skutkuje większą ekspozycją u dzieci i młodzieży o mniejszej masie ciała w porównaniu z dorosłymi. Profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ($n=21$) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Farmakokinetyka fumaranu dimetylu w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych.

Rasa i pochodzenie etniczne

Rasa i pochodzenie etniczne nie miały wpływu na profil farmakokinetyczny fumaranu monometylu ani HES po podaniu fumaranu diroksymelu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pod kątem wpływu zaburzeń czynności nerek na profil farmakokinetyczny fumaranu diroksymelu, u uczestników z łagodnym (eGFR 60-89 ml/min/1,73 cm³), umiarkowanym (eGFR 30-59 ml/min/1,73 cm³) lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 cm³) nie stwierdzono istotnie klinicznych zmian w ekspozycji na MMF. Jednakże, ekspozycja na HES zwiększyła się, odpowiednio, 1,3-krotnie, 1,8-krotnie oraz 2,7-krotnie w przypadku łagodnego, umiarkowanego oraz ciężkiego zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Nie ma dostępnych danych dot. długoterminowego stosowania fumaranu diroksymelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran diroksymelu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

Obserwowane u szczurów i małp działanie nefrotoksyczne obejmowało zwyrodnienie/martwicę kanalików z regeneracją, rozrost kanalików i(lub) włóknienie śródmiąższowe, zwiększoną masę nerek oraz zmiany parametrów patologii klinicznej (objętość moczu, ciężar właściwy oraz biomarkery uszkodzenia nerek). W badaniach toksyczności przewlekłej, niekorzystne zmiany nefrologiczne następowały dla ekspozycji na fumaran monometylu równej AUC po maksymalnej dawce fumaranu diroksymelu zalecanej u ludzi (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*).

Na toksyczność żołądkowo-jelitową u myszy oraz szczurów składał się przerost błon śluzowych oraz hiperkeratoza dna żołądka (przedniego żołądka) oraz dwunastnicy. U małp niska tolerancja żołądkowo-jelitowa charakteryzowała się zależnymi od dawki wymiotami, podrażnieniem żołądka, krwotokiem oraz zapaleniem, jak również biegunką. Te zmiany pojawiły się po ekspozycji na fumaran monometylu wynoszącej przynajmniej 2× AUC dla MRHD fumaranu diroksymelu.

Zapalenie oraz martwicę mięśnia sercowego zaobserwowano u trzech samców szczurów w ramach trwającego 91 dni badania toksyczności, po ekspozycji na fumaran monometylu wynoszącej 4× AUC dla MRHD fumaranu diroksymelu. Te zmiany dotyczące mięśnia sercowego zostały także wykryte w innych badaniach toksyczności u szczurów, w tym w grupie kontrolnej nieotrzymującej leczenia, ale nie zostały one wykryte u małp. W związku z tym te przypadki zapalenia mięśnia sercowego najprawdopodobniej stanowią zostrzenie częstych, wcześniej występujących zmian u szczurów, co nie ma znaczenia w odniesieniu do ludzi.

Częściowo odwracalną dysplazję proksymalnej i dystalnej nasady kości udowej oraz proksymalnej nasady kości piszczelowej zaobserwowano u małp w ramach trwającego 91 dni badania toksyczności, dla ekspozycji na fumaran monometylu wynoszącej 15× AUC dla MRHD fumaranu diroksymelu. Toksyczność względem kości może być związana z wiekiem małp (przed okresem dojrzewania), ponieważ zaburzenia rozwoju kości wystąpiły również u młodych szczurów (patrz poniżej), ale nie wystąpiły po niższych dawkach w badaniach przewlekłych u małp ani u dojrzałych dorosłych szczurów. Zmiany w kościach mają ograniczone znaczenie w odniesieniu do dorosłych pacjentów podczas stosowania dawki terapeutycznej.

Na toksyczność względem jąder składało się minimalne zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego, zwiększenie częstości występowania spermatyd olbrzymich, niewielki spadek liczby spermatyd w nabłonku kanalików oraz spadek masy jąder u dzikich miotów myszy *rasH2*. Zmiany te wystąpiły po ekspozycji na fumaran monometylu wynoszącej, odpowiednio, 15× oraz 6× ekspozycji (AUC) dla MRHD fumaranu diroksymelu, co wskazuje na ograniczone znaczenie w odniesieniu do ludzi podczas stosowania dawki terapeutycznej.

Genotoksyczność

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* fumaranu diroksymelu nie uzyskano dowodów na klinicznie istotny potencjał genotoksyczny.

Działanie rakotwórcze

Fumaran diroksymelu badano w testach transgenicznym u transgenicznym myszy *rasH2* oraz w 2-letnim teście biologicznym u szczurów. Fumaran diroksymelu nie miał działania rakotwórczego u transgenicznym myszy ani u samic szczurów, ale zwiększał częstość występowania gruczolaków jąder z komórek Leydiga po dawce 150 mg/kg mc./dobę u samców szczurów (ekspozycja na fumaran monometylu była ok. 2-krotnie wyższa niż AUC dla MRHD). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Fumaran diroksymelu nie upośledzał płodności samców ani samic u szczurów po ekspozycji na fumaran monometylu, która wynosiła około 7× AUC dla MRHD fumaranu diroksymelu.

U szczurów, którym podawano doustnie fumaran diroksymelu w okresie organogenezy w dawkach wynoszących 40, 100 i 400 mg/kg mc./dobę, zaobserwowano mniejszą masę urodzeniową płodu oraz zmiany osyfikacji szkieletu płodu po toksycznych dla matki dawkach fumaranu diroksymelu równych 400 mg/kg mc./dobę. Ekspozycja na najwyższym poziomie bez obserwowanego działania toksycznego (NOAEL, ang. *no-observed-adverse-effect level*) stanowiła około 2-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu.

U królików, którym podawano doustnie fumaran diroksymelu w okresie organogenezy w dawkach wynoszących 50, 150 i 350 mg/kg mc./dobę, obserwowano zwiększenie szkieletowych wad rozwojowych (wada trzonów kręgowych, duże przemieszczenie członu(-ów) mostka oraz wada kręgow z towarzyszącą wadą żeber) po dawce ≥ 150 mg/kg mc./dobę. Po dawce 350 mg/kg mc./dobę, obserwowano także zwiększenie zmian szkieletowych, poronień, wyższy wskaźnik utraty płodu po zagnieżdżeniu oraz powiązany spadek żywotności płodu, co mogło być związane z toksycznością matczyną. Ekspozycja na poziomie NOAEL stanowiła około 2-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu. Znaczenie występowania szkieletowych wad rozwojowych w odniesieniu do ludzi nie jest obecnie znane.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed i po urodzeniu, u ciężarnych samic szczurów, którym podawano fumaran diroksymelu w doustnych dawkach wynoszących 40, 100 lub 400 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży aż do porodu oraz w trakcie laktacji obserwowano zmniejszoną masę ciała/przyrost masy ciała oraz ilość spożywanego pokarmu, w związku ze zmniejszoną masą urodzeniową młodych oraz masą ciała/przyrostem masy ciała. Ekspozycja na poziomie NOAEL stanowiła około 3-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu.

Toksyczność u młodych zwierząt

W badaniu toksyczności u młodych szczurów fumaran diroksymelu podawano doustnie od 25. do 63. dnia po urodzeniu (ang. *postnatal day*, PND), co stanowi odpowiednik ok. 2–3 lat do wieku dojrzewania u ludzi. Oprócz działań toksycznych w narządach docelowych, w nerkach i dnie żołądka, obserwowano wpływ na kości, w tym zmniejszenie wielkości, masy i gęstości kości udowej oraz zmiany w geometrii kości. Związek wpływu na kości z mniejszą masą ciała jest możliwy, jednak nie

można wykluczyć bezpośredniego wpływu. Ekspozycja na poziomie NOAEL stanowiła około 1,4-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu dla dorosłych pacjentów. Zmiany kostne mają ograniczone znaczenie w odniesieniu do dorosłych pacjentów. Znaczenie w odniesieniu do dzieci i młodzieży nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A
Krospowidon typu A
Celuloza mikrokrystaliczna
Koloidalny bezwodny krzemu dwutlenek
Trietylu cytrynian
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Hypromelozę
Tytanu dwutlenek (E171)
Potasu chlorek
Karagenian

Nadruk kapsułki (czarny tusz)

Szelak
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

32 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed dostępem dzieci oraz silikonowym środkiem osuszającym.

Wielkość opakowania:

Opakowania po 120 (1 butelka) lub 360 (3 butelki) kapsułek dojelitowych twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran diroksymelu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 231 mg fumaranu diroksymelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

120 kapsułek dojelitowych twardej
360 kapsułek dojelitowych twardej (3x120)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie należy zgniatać ani żuć kapsułki.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1585/001 120 kapsułek dojelitowych twardych
EU/1/21/1585/002 360 kapsułek dojelitowych twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Vumerity

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran diroksymelu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 231 mg fumaranu diroksymelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

120 kapsułek dojelitowych twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie należy zgniatać ani żuć kapsułki.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1585/001 120 kapsułek dojelitowych twardych
EU/1/21/1585/002 360 kapsułek dojelitowych twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe, twarde *fumaran diroksymelu*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vumerity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vumerity
3. Jak stosować lek Vumerity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vumerity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vumerity i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vumerity

Lek Vumerity jest lekiem zawierającym fumaran diroksymelu.

W jakim celu stosuje się lek Vumerity

Lek Vumerity jest stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (SM) u dorosłych pacjentów.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą, w której układ odpornościowy (naturalna obrona organizmu) działa nieprawidłowo i atakuje części ośrodkowego układu nerwowego (mózg, rdzeń kręgowy i nerw wzrokowy), powodując stan zapalny, co prowadzi do uszkodzenia nerwów i izolacji wokół nerwów. Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego charakteryzuje się występowaniem powtarzających się objawów ze strony układu nerwowego (rzuty choroby). Objawy różnią się u poszczególnych osób, ale z reguły obejmują zaburzenia chodu i równowagi oraz osłabienie wzroku (np. niewyraźne lub podwójne widzenie). Objawy te mogą całkowicie ustąpić po rzucie choroby, ale niektóre problemy mogą pozostać.

W jaki sposób działa lek Vumerity

Uważa się, że lek ten działa nasilając działanie białka o nazwie „Nrf2”, które reguluje określone geny warunkujące wytwarzanie „antyoksydantów” zaangażowanych w ochronę komórek przed uszkodzeniem. Pomaga to w kontroli aktywności układu odpornościowego i ograniczeniu uszkodzenia mózgu i rdzenia kręgowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vumerity

Kiedy nie przyjmować leku Vumerity:

- **jeśli pacjent ma uczulenie na fumaran diroksymelu, substancje pochodne (o nazwie fumarany lub estry kwasu fumarowego)** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli u pacjenta podejrzewa się lub zostanie potwierdzone wystąpienie rzadkiego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML).**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Vumerity może niekorzystnie wpływać na **liczbę białych krwinek** oraz czynność **nerek** i **wątroby**. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vumerity lekarz zbada liczbę białych krwinek u pacjenta oraz sprawdzi, czy nerki i wątroba funkcjonują prawidłowo. Badania te lekarz będzie przeprowadzał okresowo w trakcie leczenia. Jeżeli w trakcie leczenia liczba białych krwinek u pacjenta się zmniejszy, lekarz może rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań lub przerwanie leczenia.

Jeżeli SM się nasili (np. u pacjenta wystąpi osłabienie lub zaburzenia widzenia) lub pojawią się nowe objawy, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy rzadko występującego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML to poważna choroba, która może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Należy zapoznać się z informacją w punkcie 4 „PML i mała liczba limfocytów” tej ulotki.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vumerity **należy zwrócić się do lekarza**, jeśli u pacjenta występuje:

- ciężkie **zakażenie** (np. zapalenie płuc)
- ciężka choroba **nerek**
- ciężka choroba **wątroby**
- choroba **żołądka** lub **jelit**

Częstym działaniem niepożądanym bywa nagłe zaczerwienienie skóry (zaczerwienienie skóry twarzy lub ciała). Poważne nagłe zaczerwienienie skóry wraz z dodatkowymi objawami może być objawem ciężkiej reakcji alergicznej i obserwowano je u niewielkiej liczby pacjentów – patrz punkt 4 „Ciężkie reakcje alergiczne” tej ulotki. Należy poinformować lekarza, jeśli zaczerwienienie skóry powoduje problemy, gdyż lekarz może przepisać stosowne leczenie.

Lek Vumerity może powodować ciężką reakcję alergiczną zwaną reakcją nadwrażliwości. Pacjent powinien znać wszystkie istotne objawy przedmiotowe i podmiotowe, na które powinien zwracać uwagę w trakcie stosowania leku Vumerity. Należy zapoznać się z informacją w punkcie 4 „Ciężkie reakcje alergiczne” tej ulotki.

Podczas leczenia lekiem Vumerity może wystąpić półpasiec, w niektórych przypadkach z ciężkimi powikłaniami. **Należy niezwłocznie poinformować lekarza**, w razie podejrzenia u pacjenta jakichkolwiek objawów półpaśca. Wymieniono je w punkcie 4 tej ulotki.

Podczas stosowania leku zawierającego aktywne substancje pochodne (fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego) zgłaszano rzadkie, ale ciężkie zaburzenie nerek (zespół Fanconiego). Jeśli pacjent zauważy, że oddaje więcej moczu, czuje większe pragnienie i pije więcej niż zwykle, lub jeśli jego mięśnie wydają się słabsze, dojdzie do złamania kości lub po prostu czuje ból, należy możliwie jak najszybciej zgłosić się do lekarza w celu dalszego zbadania tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku Vumerity u dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa

stosowania i skuteczności leku Vumerity w tej populacji są ograniczone.

Lek Vumerity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności o:

- lekach zawierających **estry kwasu fumarowego** (fumarany);
- **lekach wpływających na układ odpornościowy**, w tym o **chemioterapii**, **lekach immunosupresyjnych** lub **innych lekach stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego**;
- **lekach mających wpływ na nerki**, **łącznie z niektórymi antybiotykami** (takich jak *aminoglikozydy* stosowane w leczeniu zakażeń), **lekach moczopędnych** (*diuretyki*), **pewnego rodzaju lekach przeciwbólowych** (takich jak ibuprofen i podobne leki przeciwwzapalne oraz leki kupowane bez recepty) oraz lekach zawierających **lit**;
- stosowaniu niektórych szczepionek (*szczepionek żywych*), co w okresie leczenia lekiem Vumerity może spowodować rozwój zakażenia, dlatego należy tego unikać. Lekarz doradzi, czy nie należy podać szczepionki innego rodzaju (*szczepionki inaktywowane*).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Leku Vumerity nie należy przyjmować w czasie ciąży, chyba że pacjentka omówiła to z lekarzem. To dlatego, że lek Vumerity może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fumaran diroksymelu lub jego metabolity przenikają do mleka matki. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy powinna przerwać karmienie piersią czy przyjmowanie leku Vumerity. Decyzja zostanie podjęta w oparciu o ocenę korzyści dla dziecka płynących z karmienia piersią w porównaniu do korzyści dla pacjentki wynikających z leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, by lek Vumerity miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Vumerity

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to **231 mg (jedna kapsułka) dwa razy na dobę**. Taką dawkę początkową należy przyjmować przez pierwsze 7 dni, a następnie stosować dawkę podtrzymującą.

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca to **462 mg (dwie kapsułki) dwa razy na dobę**.

Lek Vumerity należy przyjmować doustnie.

Każdą kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Kapsułki nie należy kruszyć ani rozgryzać, a zawartości kapsułki nie należy wysypywać na jedzenie, gdyż może to nasilać niektóre działania niepożądane.

Lek Vumerity można przyjmować z posiłkiem lub na czczo. W razie wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie leku z jedzeniem może zmniejszyć te objawy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vumerity

W razie przyjęcia większej niż zalecana liczby kapsułek **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**. Mogą wystąpić działania niepożądane podobne do opisanych poniżej, w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Vumerity

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominiętą dawkę można przyjąć, jeśli do następnej zaplanowanej dawki pozostało co najmniej 4 godziny. Jeżeli jest na to za późno, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale przyjąć następną zaplanowaną dawkę o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

PML i mała liczba limfocytów

Częstość występowania PML nie może być określona na podstawie dostępnych danych (nieznana).

Lek Vumerity może zmniejszać liczbę limfocytów, które są rodzajem białych krwinek. Mała liczba białych krwinek może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym rzadko występującego zakażenia mózgu, zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. PML stwierdzano po upływie 1 roku do 5 lat leczenia podobnym lekiem - fumaranem dimetylu. Z tego względu lekarz powinien monitorować liczbę białych krwinek u pacjenta przez cały czas trwania leczenia, a pacjent powinien zwracać uwagę na objawy opisane poniżej, które mogą wskazywać na PML. Ryzyko wystąpienia PML bywa większe, jeżeli pacjent przyjmował wcześniej leki hamujące odpowiedź układu odpornościowego.

Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut SM. Należą do nich pojawiające się osłabienie lub jego nasilenie się po jednej stronie ciała, zaburzenia koordynacji ruchów, zaburzenia widzenia, toku myślenia lub pamięci, splątanie (dezorientacja) lub zmiany osobowości, zaburzenia mowy i trudności komunikacyjne trwające dłużej niż kilka dni.

Z tego względu, jeśli pacjent w trakcie przyjmowania leku Vumerity zauważy nasilenie objawów związanych z SM lub wystąpienie jakichkolwiek nowych objawów, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. Pacjent powinien też porozmawiać z partnerem lub opiekunami i powiedzieć im o swoim leczeniu. Mogą wystąpić objawy, których pacjent może nie zauważyć.

→ W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

Ciężkie reakcje alergiczne

Częstość występowania ciężkich reakcji alergicznych nie może być określona na podstawie dostępnych danych (nieznana).

Bardzo częstym działaniem niepożądanym jest nagłe (*napadowe*) zaczerwienienie skóry. Jeżeli napadowemu zaczerwienieniu skóry towarzyszy czerwona wysypka lub pokrzywka **oraz** którykolwiek z poniższych objawów:

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka (*obrzęk naczyniowo-ruchowy*);
 - świsł oddechowy, trudności w oddychaniu lub zadyszka (*duszność, niedotlenienie*);
 - zawroty głowy lub utrata przytomności (*niedociśnienie tętnicze*),
- może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej reakcji alergicznej (*anafilaksji*).

→ **Należy przerwać przyjmowanie leku Vumerity i natychmiast skontaktować się z lekarzem**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zaczerwienienie skóry twarzy lub uczucie podwyższonej temperatury ciała, gorąca, pieczenia skóry lub swędzenia skóry (*nagle zaczerwienienie skóry*)
- luźne stolce (*biegunka*)
- mdłości (*nudności*)
- bóle lub skurcze żołądka

Działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi lub moczu

- zwiększona liczba ciał ketonowych (substancje naturalnie wytwarzane w organizmie) w moczu, bardzo często stwierdzana podczas przyjmowania leku Vumerity;
- niski poziom białych krwinek (*limfopenia, leukopenia*) we krwi. Zmniejszona liczba białych krwinek może oznaczać, że organizm jest mniej zdolny do zwalczania zakażenia. W razie ciężkiego zakażenia (np. zapalenia płuc) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Należy zapytać się lekarza, jak radzić sobie z działaniami niepożądanymi. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku. Nie można samemu zmniejszać dawki leku, chyba że lekarz to zaleci.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- zapalenie błony śluzowej jelit (*zapalenie żołądka i jelit*)
- wymioty
- niestrawność
- zapalenie błony śluzowej żołądka (*zapalenie żołądka*)
- zaburzenia układu pokarmowego (*zaburzenia żołądka i jelit*)
- uczucie pieczenia
- uderzenie gorąca, uczucie gorąca
- swędząca skóra (*świąd*)
- wysypka
- różowe lub czerwone wypryski na skórze (*rumień*)
- utrata włosów (*łysienie*)

Działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi lub moczu

- białko (*albumina*) w moczu (*białkomocz*);
- zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (*ALAT, AspAT*) we krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- reakcje alergiczne (*nadwrażliwość*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- polekowe uszkodzenie wątroby i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oznaczanych w badaniach krwi (*ALAT lub AspAT jednocześnie z bilirubiną*)
- pólpasiec, z takimi objawami jak: pęcherze na skórze, pieczenie, swędzenie lub ból skóry, zwykle po jednej stronie górnej części ciała lub twarzy, oraz innymi objawami, takimi jak gorączka i osłabienie we wczesnych stadiach zakażenia, a następnie drętwienie, swędzenie lub czerwone plamy oraz silny ból
- katar (*wyciek wodnisty z nosa*)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vumerity

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vumerity

Substancją czynną leku jest fumaran diroksymelu.

Każda kapsułka zawiera 231 mg fumaranu diroksymelu.

Pozostałe składniki to:

zawartość kapsułki: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) typ A, krospowidon typu A, celuloza mikrokrystaliczna, koloidalny bezwodny krzemu dwutlenek, trietylu cytrynian, talk, magnezu stearynian;

otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), potasu chlorek, karagenian;

nadruk na kapsułce: żelaza tlenek czarny (E172), szelak, potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Vumerity i co zawiera opakowanie

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe twarde są białe, z nadrukiem „DRF 231 mg” czarnym tuszem. Lek Vumerity jest dostępny w opakowaniach zawierających 120 lub 360 (3x120) kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Irlandia

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: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.