

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vumerity 231 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje diroximeli fumaras 231 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Bílá tobolka velikosti 0 (přibližná délka 18 mm) s černě vytištěným označením „DRF 231 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vumerity je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (důležité informace týkající se skupin populace, pro které byla stanovena účinnost, viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Počáteční dávka je 231 mg dvakrát denně. Po 7 dnech má být dávka zvýšena na doporučenou udržovací dávku 462 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

Dočasné snížení dávky na 231 mg dvakrát denně může omezit výskyt zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků. Do jednoho měsíce má dojít k opětovnému zvýšení udržovací dávky na doporučených 462 mg dvakrát denně.

V případě, že pacient vynechá dávku, nesmí užít dvojnásobnou dávku. Pacient může vynechanou dávku užít pouze v případě, že mezi dávkami bude časový odstup 4 hodin. V opačném případě musí pacient počkat a užít až následující plánovanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě údajů z nekontrolovaných studií se zdá, že bezpečnostní profil diroximel-fumarátu u pacientů ve věku ≥ 55 let je srovnatelný s pacienty ve věku < 55 let. Klinické studie s diroximel-fumarátem zahrnovaly pouze omezený počet pacientů ve věku 65 let a starších, přičemž nebyl zahrnut dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možné stanovit, zda reagují jinak než mladší pacienti (viz bod 5.2). Vzhledem k mechanismu účinku léčivé látky neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno upravovat dávku (viz bod 5.2). Dlouhodobá bezpečnost diroximel-fumarátu nebyla hodnocena u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutno upravovat dávkování (viz body 4.4 a 5.2). Diroximel-fumarát nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vumerity u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 18 let nebyla dosud stanovena.

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Vumerity u dětí ve věku do 10 let v indikaci relaps-remitentní roztroušené sklerózy.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Vumerity se musí spolknout vcelku a neporušený. Tobolky se nesmí drtit ani žvýkat a jejich obsah se nesmí rozprašovat na jídlo, protože acidorezistentní obal tobolky brání dráždivým účinkům na střevní stěnu.

Přípravek Vumerity může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých dochází ke zrudnutí či gastrointestinálním nežádoucím účinkům, může podávání přípravku s jídlem zlepšit snášenlivost (viz body 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné estery kyseliny fumarové (viz bod 4.5).

Suspektní nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diroximel-fumarát a dimethyl-fumarát se po perorálním podání metabolizují na monomethyl-fumarát (viz bod 5.2). Očekává se, že rizika spojená s diroximel-fumarátem budou podobná rizikům hlášeným u dimethyl-fumarátu, i když specificky u diroximel-fumarátu nebyla pozorována všechna rizika uvedená níže.

Krevní/laboratorní testy

V klinických studiích byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem zjištěny změny hodnot laboratorních vyšetření ledvin (viz bod 4.8). Klinický význam těchto změn není znám. Doporučuje se provést kontrolu funkce ledvin (např. kreatinin, močovinový dusík v krvi a urinalýza) před zahájením léčby přípravkem Vumerity, po 3 a 6 měsících léčby, poté každých 6-12 měsíců a dle klinické indikace.

Léčba dimethyl-fumarátem může mít za následek poškození jater indukované užíváním léku, zahrnující zvýšení hladin jaterních enzymů (≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot (*Upper Limit of Normal*, ULN)) a zvýšení hladin celkového bilirubinu (≥ 2 násobek ULN). K nástupu může dojít okamžitě, za několik týdnů nebo později. Po přerušení léčby byl pozorován ústup nežádoucích účinků. Před zahájením léčby a v průběhu léčby, dle klinické indikace, se doporučuje stanovit sérové hladiny aminotransferáz (např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubinu.

U pacientů léčených diroximel-fumarátem může dojít k rozvoji lymfopenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se musí provést aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů. Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby třeba důkladně zvážit možné příčiny. Přípravek Vumerity nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet lymfocytů, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat s opatrností. Léčba se nemá zahajovat u pacientů se závažnou lymfopenií (počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$).

Po zahájení léčby musí být každé 3 měsíce proveden celkový krevní obraz včetně lymfocytů.

U pacientů s lymfopenií se doporučuje dbát zvýšené ostražitosti vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):

- U pacientů s prolongovanou závažnou lymfopenií (počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$), jež přetrvává více než 6 měsíců, je třeba léčbu ukončit.
- U pacientů se setrvalým středně závažným poklesem absolutního počtu lymfocytů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $<0,8 \times 10^9/l$ trvajícím déle než 6 měsíců je třeba znovu posoudit poměr přínosů a rizik léčby.
- U pacientů, u nichž počet lymfocytů nedosahuje dolní hranice normálních hodnot (LLN) definované referenčním rozmezím dané místní laboratoře, se doporučuje pravidelně kontrolovat absolutní počet lymfocytů. Je potřeba zvážit další faktory, které mohou ještě zvyšovat individuální riziko PML (viz podsekcce o PML).

Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty. Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu přípravkem Vumerity či nikoli.

Vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR)

Před zahájením léčby je třeba mít k dispozici výchozí, referenční MR (obvykle ne starší než 3 měsíce). V souladu s národními a místními doporučeními je třeba zvážit, zda není vhodné zařadit další vyšetření MR. U pacientů s vyšším rizikem PML lze zařazení vyšetření MR zvážit jako součást sledovacího programu. V případě klinického podezření na PML je pro diagnostické potřeby třeba okamžitě provést MR.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly hlášeny případy PML. PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být fatální nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení.

Případy PML se vyskytly u pacientů s lymfopenií (počet lymfocytů nižší než dolní limit normálu (LLN)), kteří byli léčeni dimethyl-fumarátem a jinými léčivými přípravky obsahujícími fumaráty. Prolongovaná středně závažná až závažná lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem, nicméně toto riziko nelze vyloučit ani u pacientů s mírnou lymfopenií.

Další faktory, které mohou přispívat ke zvýšenému riziku PML v souvislosti s lymfopenií jsou:

- délka léčby přípravkem Vumerity. Případy PML se objevily přibližně po 1 až 5 letech léčby dimethyl-fumarátem, ačkoli přesný vztah s délkou léčby není znám;
- výrazný pokles počtu CD4+ a zvláště CD8+ T-lymfocytů, které jsou důležité pro obranyschopnost (viz bod 4.8), a
- předchozí imunosupresivní nebo imunomodulační léčba (viz níže).

Je třeba, aby lékař pacienta vyšetřil z hlediska toho, zda příznaky naznačují neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo mohou naznačovat přítomnost PML.

Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML je nutné přerušit podávání přípravku Vumerity

a provést příslušná diagnostická vyšetření, včetně stanovení JCV DNA v mozkomíšním moku metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR). Příznaky PML mohou být podobné relapsu roztroušené sklerózy. Typické příznaky související s PML jsou různorodé, rozvíjejí se po dobu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla, nemotornost končetin, poruchy zraku a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti. Zvláštní pozornost má přitom lékař věnovat těm příznakům naznačujícím přítomnost PML, kterých si pacient nemusí všimnout. Pacienty je rovněž třeba poučit, aby o své léčbě informovali svého partnera/partnerku či ošetřující osoby, neboť ti si mohou všimnout příznaků, jichž si pacient nebude vědom.

PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost stanovení protilátek proti JCV v séru nebyl zkoumán u pacientů léčených dimethyl-fumarátem nebo přípravkem Vumerity. Dále je třeba poznamenat, že negativní výsledek stanovení protilátek proti JCV (při normálním počtu lymfocytů) nevylučuje možnost následné infekce JCV.

Dojde-li u pacienta k rozvoji PML, musí být podávání přípravku Vumerity trvale ukončeno.

Předchozí léčba imunosupresivní nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost diroximel-fumarátu u pacientů přecházejících z jiných nemoc modifikujících terapií na diroximel-fumarát. Je možné, že k rozvoji PML přispívá i předchozí imunosupresivní terapie.

Případy PML se vyskytly u pacientů dříve léčených natalizumabem, u nějž PML představuje jedno ze stanovených rizik. Lékaři si mají být vědomi toho, že případy PML, které se vyskytnou po nedávném vysazení natalizumabu, nemusí být provázeny lymfopenií.

Kromě toho se většina potvrzených případů PML při léčbě dimethyl-fumarátem vyskytla u pacientů dříve léčených imunomodulační léčbou.

Při přechodu pacientů z jiné nemoc modifikující terapie na přípravek Vumerity musí být brán v potaz poločas a mechanismus účinku jiné terapie, aby se předešlo aditivnímu účinku na imunitní systém a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS. Před zahájením léčby a pravidelně během léčby je doporučeno provádět celkový krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Závažná porucha funkce ledvin

Dlouhodobá bezpečnost diroximel-fumarátu nebyla hodnocena u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin. Proto je při zvažování léčby u těchto pacientů nutno postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Závažná porucha funkce jater

Diroximel-fumarát nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Proto je při zvažování léčby u těchto pacientů nutno postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

Diroximel-fumarát nebyl hodnocen u pacientů se závažným aktivním gastrointestinálním onemocněním. Proto je při zvažování léčby u těchto pacientů nutno postupovat s opatrností.

Zrudnutí (návaly horka)

V pivotních klinických studiích s dimethyl-fumarátem uváděli 3 pacienti z celkového počtu 2 560 pacientů léčených dimethyl-fumarátem, že pociťují závažné návaly horka, které pravděpodobně představují hypersenzitivní či anafylaktoidní reakci. Tyto nežádoucí účinky nebyly život ohrožující, ale měly za následek hospitalizaci. Lékaři i pacienti si mají být v případně závažných návalů horka spojených s přípravkem Vumerity této možnosti vědomi (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

Údaje ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkována prostaglandinem. U pacientů s neúnosnými návaly horka může být prospěšná krátkodobá léčba 75 mg kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu (viz bod 4.5). Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky se výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka) v průběhu léčebného období snížily.

Anafylaktické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anafylaxe/anafylaktoidní reakce po podání dimethyl-fumarátu. Příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, hypoxii, hypotenzi, angioedém, vyrážku nebo kopřivku. Mechanismus anafylaxe indukované dimethyl-fumarátem není znám. Reakce se zpravidla objevují po první dávce, mohou se ale objevit také kdykoliv v průběhu léčby a mohou být závažné a život ohrožující. Pacienti musí být poučeni, aby přestali přípravek Vumerity užívat, a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky nebo příznaky anafylaxe. Léčba nemá být znovu zahájena (viz bod 4.8).

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 s dimethyl-fumarátem byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem podobný jako v placebové skupině.

Dimethyl-fumarát má imunomodulační účinky (viz bod 5.1).

Pacienti léčení přípravkem Vumerity musí být poučeni, že symptomy infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnými infekcemi má být zváženo pozastavení léčby a před opětovným zahájením léčby je nutné znovu posoudit přínosy a rizika léčby. U pacientů se závažnou infekcí nemá být léčba zahájena, dokud se infekce nevyléčí.

Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů léčených dimethyl-fumarátem s počtem lymfocytů $<0,8 \times 10^9/l$ nebo $<0,5 \times 10^9/l$. Pokud léčba přípravkem Vumerity pokračuje při středně závažné až závažné, dlouhotrvající lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně PML (viz podsekcce PML).

Infekce varicella zoster virem

Při léčbě diroximel-fumarátem a dimethyl-fumarátem se vyskytly případy pásového oparu. Většina těchto případů s dimethyl-fumarátem nebyla závažná, byly však hlášeny i závažné případy, včetně diseminované infekce *varicella zoster* virem, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neuroinfekce způsobené *varicella zoster* virem, meningoencefalitidy způsobené *varicella zoster* virem a meningomyelitidy způsobené *varicella zoster* virem. K těmto příhodám může dojít kdykoli během léčby. U pacientů se mají sledovat případné známky a příznaky pásového oparu, zejména pokud je u nich hlášena souběžná lymfocytopenie. V případě výskytu pásového oparu je třeba podat vhodnou léčbu. U pacientů se závažnými infekcemi se má zvážet pozastavení léčby až do odeznění infekce (viz bod 4.8).

Zahájení léčby

Léčba se má zahajovat postupně, aby se snížil výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Fanconiho syndrom

U léčivého přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové byly hlášeny případy Fanconiho syndromu. Vzhledem k tomu, že Fanconiho syndrom bývá

reverzibilní, časná diagnóza syndromu a ukončení léčby přípravkem Vumerity jsou důležitými kroky k zabránění následného poškození ledvin a osteomalacie. Nejdůležitějšími známkami jsou: proteinurie, glukosurie (s normálními hladinami glykemie), hyperaminoacidurie a fosfaturie (může se vyskytovat souběžně s hypofosfatemíí). Při progresi se mohou objevit příznaky jako polyurie, polydipsie a slabost proximálních svalů. Ve vzácných případech se může objevit hypofosfatemická osteomalacie s nelokalizovanou bolestí kostí, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v séru a stresové zlomeniny. Důležité je, že Fanconiho syndrom se může objevit i bez zvýšených hladin kreatininu či nízké glomerulární filtrace. V případě nejasných příznaků je nutné vzít Fanconiho syndrom v potaz a provést příslušná vyšetření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během léčby se nedoporučuje souběžně užívat jiné estery (topické či systémové) kyseliny fumarové.

Přípravek Vumerity se nemá podávat souběžně s dimethyl-fumarátem.

Studie inhibice transportérů *in vitro* a/nebo *in vivo*, studie CYP inhibice *in vitro* a indukční studie, ani studie proteinové vazby diroximel-fumarátu a jeho hlavních metabolitů, aktivního metabolitu mono methyl-fumarátu (MMF) a neaktivního metabolitu 2-hydroxyethyl-butanimidu (HES) nezjistily potenciální rizika vzájemného působení jednotlivých léčivých přípravků.

I když to nebylo u diroximel-fumarátu zkoumáno, indukční studie CYP *in vitro* neprokázaly vzájemné působení dimethyl-fumarátu a perorálních antikoncepčních přípravků. Souběžné podávání dimethyl-fumarátu s kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkem (norgestimát a ethinylestradiol) v *in vivo* studii nevyvolalo žádné významné změny v expozici perorálního antikoncepčního přípravku. Studie interakcí s perorálními antikoncepčními přípravky obsahujícími jiné gestageny nebyly provedeny, avšak nepředpokládá se, že by diroximel-fumarát měl vliv na jejich expozici.

Diroximel-fumarát nebyl hodnocen v kombinaci s protinádorovou či imunosupresivní léčbou, a proto je při souběžném podávání nutno postupovat s opatrností. V klinických studiích RS nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobě nasazenými nitrožilními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

Během léčby přípravkem Vumerity je možné zvážit souběžné podávání neživých vakcín v souladu s národními vakcinačními programy. V klinické studii s celkovým počtem 71 pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RRRS) vedla léčba dimethyl-fumarátem v dávce 240 mg podávané dvakrát denně nejméně po dobu 6 měsíců (n = 38) nebo nepegylovaným interferonem nejméně po dobu 3 měsíců (n = 33) ke srovnatelné imunitní odpovědi (definované jako ≥ 2 násobné zvýšení postvakcinačního titru oproti titru před vakcinací) na podání tetanového toxoidu (antigenu, se kterým se již organismus setkal, tzv. „recall antigenu“) a konjugované polysacharidové vakcíny proti meningokokovým nákazám skupiny C (antigen nově vzniklý modifikací antigenu původního, tzv. „neoantigen“), zatímco imunitní odpověď na různé sérotypy nekonjugované 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny (na T-buňkách nezávislého antigenu) se u obou léčebných skupin lišila. Pozitivní imunitní odpovědi, definované jako ≥ 4 násobné zvýšení titru protilátek na tři vakcíny, bylo dosaženo u menšího počtu pacientů v obou léčebných skupinách. Malé numerické rozdíly v odpovědi na tetanový toxoid a pneumokokový polysacharid sérotypu 3 byly zaznamenány ve prospěch skupiny léčené nepegylovaným interferonem.

Klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti živých atenuovaných vakcín u pacientů užívajících přípravek Vumerity nejsou k dispozici. Živé vakcíny mohou zvýšit riziko klinické infekce a pacientům mají být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převyšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

Důkazy ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. Ve dvou studiích s dimethyl-fumarátem se zdravými dobrovolníky nevedlo podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu 30 minut před podáním dimethyl-fumarátu po dobu

4 dny nebo 4 týdnů, ke změně farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu. U pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou je nutné před souběžným podáním přípravku Vumerity s acetylsalicylovou kyselinou zvážit potenciální rizika spojená s touto léčbou. Dlouhodobé (> 4 týdny) nepřetržité užívání kyseliny acetylsalicylové nebylo zkoumáno (viz body 4.4 a 4.8).

Souběžná léčba s nefrotoxicými léčivými přípravky (jako jsou aminoglykosidy, diuretika, nesteroidní antiflogistika či lithium) může vést ke zvýšení výskytu renálních nežádoucích účinků (např. proteinurie, viz bod 4.8) u pacientů užívajících přípravek Vumerity (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání diroximel-fumarátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Vumerity se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.5). Přípravek Vumerity lze v těhotenství použít pouze v nevyhnutelných případech a tehdy, převažují-li potenciální přínosy pro pacientku nad potenciálními riziky pro plod.

Kojení

Není známo, zda se diroximel-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Vumerity. Je nutno posoudit prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Fertilita

Údaje o účincích přípravku Vumerity na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií s diroximel-fumarátem na zvířatech neprokázaly žádné poruchy samčí ani samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vumerity nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Diroximel-fumarát a dimethyl-fumarát se po perorálním podání rychle metabolizují na monomethyl-fumarát před proniknutím do systémového oběhu. Nežádoucí účinky po metabolizaci jsou podobné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly zrudnutí (návaly horka) (35 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (tzn. průjem 14 %, nauzea 12 %, bolest břicha 10 % a bolest v horní části břicha 10 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby u pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (4 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly častěji hlášeny pacienty léčenými dimethyl-fumarátem oproti placebo ze dvou pivotních placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze 3 a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh, jsou uvedeny v tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC). Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Gastroenteritida	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) ¹	Není známo
	Herpes zoster ^{1,2}	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie ^{1,3}	Časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Anafylaxe ²	Není známo
	Dyspnoe ²	Není známo
	Hypoxie ²	Není známo
	Hypotenze ²	Není známo
Angioedém ²	Není známo	
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka) ¹	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea ²	Není známo
Gastrointestinální poruchy ²	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Gastritida	Časté
	Gastrointestinální porucha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ¹	Časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ¹	Časté
	Poškození jater indukované lékem ²	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření ²	Ketony naměřené v moči	Velmi časté
	Přítomnost albuminu v moči	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté

1 Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“, kde naleznete další údaje

2 Nežádoucí účinky sledované v období po uvedení přípravku na trh

3 Lymfopenie byla v otevřené nekontrolované studii fáze 3 s diroximel-fumarátem hlášena s frekvencí „velmi časté“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zrudnutí (návaly horka)

V placebem kontrolovaných studiích s dimethyl-fumarátem došlo ke zvýšení incidence zrudnutí (34 % vs. 5 %) a návalů horka (7 % vs. 2 %) ve skupině pacientů, kterým byl podáván dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně, oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Zrudnutí je většinou popisováno jako zčervenání nebo nával horka, ale může zahrnovat další příhody (např. pocit tepla, zarudnutí, svědění a pocit pálení). Příhody se zrudnutím se častěji vyskytují v první fázi léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zaznamenány příhody zrudnutí, se tyto příhody mohou vyskytovat v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírného či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených dimethyl-fumarátem 3 % léčbu z důvodů zrudnutí ukončilo. Incidence závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným zarudnutím kůže (erytém), vyrážkou či pruritem se objevila u méně než 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Ve dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení fáze 3 s diroximel-fumarátem (viz bod 5.1) bylo hlášeno zrudnutí u 32,8 % a návaly horka u 1,6 % pacientů léčených diroximel-fumarátem a zrudnutí u 40,6 % a návaly horka u 0,8 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Nevyskytly se žádné závažné příhody zrudnutí ani přerušování léčby v důsledku zrudnutí.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. průjem [14 % vs. 10 %], nauzea [12 % vs. 9 %], bolest v horní části břicha [10 % vs. 6 %], bolest břicha [9 % vs. 4 %], zvracení [8 % vs. 5 %] a dyspesie [5 % vs. 3 %]) byla ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem vyšší ve srovnání se skupinou s placebem. Gastrointestinální nežádoucí účinky se většinou začínou vyskytovat v první fázi léčby (typicky během prvního měsíce) a u pacientů vykazujících gastrointestinální nežádoucí účinky se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů byly gastrointestinální nežádoucí účinky mírného nebo středně závažného charakteru. Čtyři procenta (4 %) pacientů léčbu dimethyl-fumarátem z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků ukončilo. Incidence závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků včetně gastroenteritidy a gastritidy byla pozorována u 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz bod 4.4).

Gastrointestinální nežádoucí účinky hlášené v klinické studii s diroximel-fumarátem a s dimethyl-fumarátem jsou uvedeny v bodě 5.1).

Funkce jater

Na základě údajů z placebem kontrolovaných studií s dimethyl-fumarátem vykazovala většina pacientů, u kterých došlo ke zvýšení jaterních aminotransferáz, hodnoty odpovídající méně než 3násobku horní hranice normálních hodnot (ULN). Nárůst incidence zvýšení jaterních aminotransferáz u pacientů při léčbě dimethyl-fumarátem ve srovnání se skupinou s placebem byl zaznamenán většinou během prvních 6 měsíců léčby. Zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT) a aspartát-aminotransferázy (AST) \geq 3násobek ULN byla zaznamenána u 5 % resp. 2 % pacientů na placebo a u 6 % resp. 2 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. K ukončení léčby z důvodu zvýšené jaterní aminotransferázy došlo v <1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených dimethyl-fumarátem nebo placebem. Zvýšení hladin aminotransferáz \geq 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN signalizující poškození jater indukované lékem nebyly pozorovány během placebem kontrolovaných studií, ale byly hlášeny po uvedení přípravku na trh po podání dimethyl-fumarátu. Ustoupily však po přerušování léčby.

Lymfopenie

V otevřeném, nekontrolovaném klinickém hodnocení fáze 3 s diroximel-fumarátem byla léčba u pacientů s potvrzeným počtem lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$, který přetrvával po ≥ 4 týdny, ukončena.

V placebem kontrolovaných studiích s dimethyl-fumarátem měla většina pacientů (>98 %) před zahájením léčby normální hodnoty lymfocytů. Při léčbě dimethyl-fumarátem klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se

pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$ byly prokázány u <1 % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. U jednoho pacienta léčeného dimethyl-fumarátem byl zjištěn počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, kdežto u pacientů léčených placebem se tato hodnota neobjevila.

V klinických hodnoceních (kontrolovaných i nekontrolovaných) se lymfopenie (definovaná v těchto klinických hodnoceních jako $<0,91 \times 10^9/l$) vyskytla u 41 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Mírná lymfopenie (počet lymfocytů $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $<0,91 \times 10^9/l$) byla pozorována u 28 % pacientů; středně závažná lymfopenie (počet lymfocytů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $<0,8 \times 10^9/l$) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 11 % pacientů; závažná lymfopenie (počet lymfocytů $<0,5 \times 10^9/l$) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 2 % pacientů. Ve skupině se závažnou lymfopenií zůstávala v době pokračování léčby většina počtů lymfocytů na úrovni $<0,5 \times 10^9/l$.

Dále v nekontrolované prospektivní studii po uvedení přípravku na trh bylo ve 48. týdnu léčby dimethyl-fumarátem ($n = 185$) zaznamenáno středně závažné snížení počtu CD4+ T-lymfocytů (počty $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až $<0,4 \times 10^9/l$) až u 37 % pacientů a závažné snížení ($< 0,2 \times 10^9/l$) až u 6 % pacientů, zatímco počet CD8+ T-lymfocytů se snížil častěji, a to u 59 % pacientů s hodnotami $< 0,2 \times 10^9/l$ a u 25 % pacientů s hodnotami $< 0,1 \times 10^9/l$.

Infekce včetně PML a oportunních infekcí

U dimethyl-fumarátu byly hlášeny případy infekce virem Johna Cunninghama (JCV) způsobujícím PML (viz bod 4.4). PML může být fatální nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení. V jednom z klinických hodnocení došlo k rozvoji PML u jednoho pacienta užívajícího dimethyl-fumarát, který vykazoval dlouhotrvající závažnou lymfopenii (počet lymfocytů za dobu 3,5 roku převážně $<0,5 \times 10^9/l$); případ byl fatální. Po uvedení přípravku na trh se PML vyskytovala rovněž v přítomnosti středně závažné a mírné lymfopenie ($>0,5 \times 10^9/l$ až $<LLN$, jak je definováno referenčním rozmezím místní laboratoře).

U několika případů PML, u nichž byly v době diagnózy PML určeny subpopulace T-lymfocytů, bylo zjištěno snížení počtu CD8+ T-lymfocytů na $< 0,1 \times 10^9/l$, zatímco pokles počtu CD4+ T-lymfocytů byl proměnlivý (v rozsahu od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) a více souvisel s celkovou závažností lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$). V důsledku toho se poměr CD4+ / CD8+ u těchto pacientů zvýšil.

Prolongovaná středně závažná až závažná lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem a podobně i diroximel-fumarátem, nicméně PML se vyskytla i u pacientů léčených dimethyl-fumarátem s mírnou lymfopenií. Většina případů z období po uvedení přípravku na trh se vyskytla u pacientů ve věku >50 let.

V souvislosti s užíváním dimethyl-fumarátu byly hlášeny infekce *varicella zoster* virem.

V dlouhodobé prodloužené studii, ve které bylo 1 736 pacientů s RS léčeno dimethyl-fumarátem, došlo přibližně u 5 % pacientů k jedné nebo více příhodám infekce *varicella zoster* virem, přičemž většina těchto případů byla mírná až středně závažná. Většina pacientů, včetně těch, u kterých se vyskytla závažná infekce *varicella zoster* virem, měla počty lymfocytů nad dolním limitem normálních hodnot. U většiny pacientů, jejichž počty lymfocytů se zároveň pohybovaly pod LLN, byla lymfopenie vyhodnocena jako středně závažná nebo závažná. Po uvedení přípravku na trh byla většina případů infekce *varicella zoster* virem nezávažná a infekce odezněla s léčbou. K dispozici jsou jen omezené údaje o absolutním počtu lymfocytů (ALC) u pacientů s infekcí *varicella zoster* virem po uvedení přípravku na trh. Z hlášení však vyplývá, že většina pacientů měla středně závažnou lymfopenii ($<0,8 \times 10^9/l$ až $0,5 \times 10^9/l$) nebo závažnou lymfopenii ($<0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) (viz bod 4.4).

Laboratorní abnormality

V placebem kontrolovaných studiích s dimethyl-fumarátem byla naměřena vyšší hodnota ketonů v moči (1+ nebo výše) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem (45 %) ve srovnání se skupinou s placebem (10 %). Nepříznivé klinické projevy s tím související však v rámci studií nebyly pozorovány.

Hladina 1,25-dihydroxyvitamínu D byla snížena u pacientů léčených dimethyl-fumarátem ve srovnání se skupinou s placebem (hodnota mediánu v procentech se u první skupiny snížila od výchozí úrovně po 2 letech podávání o 25 %, u placeba o 15 %) a hodnoty parathyroidního hormonu (PTH) se relativně zvýšily při podávání dimethyl-fumarátu oproti placebu (hodnota mediánu v procentech se zvýšila proti výchozí úrovni po 2 letech podávání o 29 %, u placeba o 15 %). Průměrné hodnoty obou parametrů zůstaly ve fyziologickém rozmezí.

Během prvních 2 měsíců léčby dimethyl-fumarátem bylo pozorováno přechodné zvýšení průměrného počtu eozinofilů.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Vumerity u pediatrických pacientů nebyla dosud stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky popisované v hlášených případech předávkování odpovídaly známému profilu nežádoucích účinků přípravku. Nejsou známy žádné terapeutické zásahy napomáhající eliminaci diroximel-fumarátu a není známo ani žádné antidotum. V případě předávkování se doporučuje zahájit symptomatickou podpurnou léčbu dle klinické indikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX09

Mechanismus účinku

Mechanismus terapeutického účinku diroximel-fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou není plně objasněn. Diroximel-fumarát působí prostřednictvím hlavního aktivního metabolitu, monomethyl-fumarátu. Předklinické studie ukazují, že farmakodynamické působení monomethyl-fumarátu je podle všeho alespoň částečně vyvoláno aktivací transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Dimethyl-fumarát prokazatelně u pacientů vyvolává up-regulaci Nrf2-dependentních antioxidantních genů.

Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitní systém

Dimethyl-fumarát prokázal v klinických studiích protizánětlivé a imunomodulační účinky. Dimethyl-fumarát a monomethyl-fumarát (primární metabolit diroximel-fumarátu a dimethyl-fumarátu) významně potlačovaly aktivaci imunitních buněk a následně uvolňování prozánětlivých cytokinů při odpovědi na zánětlivé podněty a dále ovlivňovaly fenotypy lymfocytů pomocí down-regulace

prozánětlivých skupin cytokinů (T_H1, T_H17) a modulaci směrem k protizánětlivým cytokinům (T_H2). Ve studiích fáze 3 došlo u pacientů s roztroušenou sklerózou (studie DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) při léčbě dimethyl-fumarátem ke snížení počtu lymfocytů v průměru přibližně o 30 % oproti výchozí hodnotě během prvního roku podávání s následným dosažením ustáleného stavu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Diroximel-fumarát a dimethyl-fumarát se po perorálním podání rychle metabolizují esterázami na stejný aktivní metabolit, monomethyl-fumarát, předtím, než proniknou do systémového oběhu. Byla prokázána FK komparabilita diroximel-fumarátu s dimethyl-fumarátem analýzou expozice monomethyl-fumarátu (viz bod 5.2), a proto se očekává, že profily účinnosti budou podobné.

Klinické studie s dimethyl-fumarátem

U pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RRMS) byly provedeny dvě, 2leté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie (DEFINE se 1 234 pacienty a CONFIRM se 1 417 pacienty). Do studií nebyli zařazeni pacienti s progresivními formami RS.

Účinnost (viz níže uvedená tabulka) a bezpečnost byly prokázány u pacientů se skóre v rozsahu od 0 do 5 na Kurtzkeho Rozšířené škále míry postižení (Expanded Disability Status Scale, EDSS), u kterých došlo alespoň k 1 relapsu během období jednoho roku před randomizací nebo u těch, kteří měli v průběhu 6 týdnů před randomizací výsledek vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) potvrzující nejméně jednu gadolinium enhancující lézi (Gd+). Ve studii CONFIRM se zaslepeným hodnotitelem (tzn. lékař/zkoušející hodnotící odpověď na léčbu ve studii neví, jaká léčba byla použita) byl použit jako referenční komparátor glatiramer-acetát.

U studie DEFINE byly mediány pro základní charakteristiku pacienta následující: věk 39 let, délka nemoci 7,0 let a EDSS skóre 2,0. Kromě toho 16 % pacientů mělo skóre EDSS >3,5, 28 % mělo ≥2 relapsy v předchozím roce a 42 % bylo předloženo jiným schváleným typem MS léčby. V MR kohortě mělo 36 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, na počátku Gd+ léze (střední počet Gd+ lézí byl 1,4).

U studie CONFIRM byly mediány pro základní charakteristiku pacienta následující: věk 37 let, délka nemoci 6,0 let a EDSS skóre 2,5. Kromě toho 17 % pacientů mělo skóre EDSS >3,5, 32 % mělo ≥2 relapsy v předchozím roce a 30 % bylo předloženo jiným schváleným typem MS léčby. V MR kohortě mělo 45 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, na počátku Gd+ léze (střední počet Gd+ lézí 2,4).

Ve srovnání s placebem měli pacienti léčení dimethyl-fumarátem klinicky a statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru (endpoint) ve studii DEFINE, což byl poměr pacientů s relapsem po dvou letech léčby. Ke zlepšení došlo i u primárního cílového parametru (endpoint) studie CONFIRM, kterým byla hodnota roční frekvence relapsů (ARR) po dvou letech léčby.

ARR při podávání glatiramer-acetátu ve srovnání s placebem byla 0,286 vs. 0,401 ve studii CONFIRM, což odpovídá snížení o 29 % (p=0,013).

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Glatiramer-acetát
Klinické cílové parametry (endpointy)^a					
Počet pacientů	408	410	363	359	350
Roční výskyt relapsů	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Poměr výskytu (95% IS)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podíl relabujících	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Glatiramer-acetát
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 12 týdnů	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 24 týdnů	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MR cílové parametry (endpointy)^b					
Počet pacientů	165	152	144	147	161
Průměrný (medián) počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí v průběhu 2 let	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Průměrný poměr počtu lézí (95% IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Průměrný (medián) počet Gd lézí po 2 letech	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Poměr šancí (OR) (95% IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Průměrný (medián) počet nových T1 hypointenzních lézí v průběhu 2 let	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Průměrný poměr počtu lézí (95% IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

a Všechny analýzy klinických cílových parametrů (endpointů) byly intent-to-treat (analýza podle původního léčebného záměru); ^bMR analýza použila MR kohortu

* p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; # statisticky nevýznamné

Do otevřené, nekontrolované, 8leté rozšířené studie (ENDORSE) bylo zařazeno 1 736 vhodných pacientů s RRRS z pivotních studií (DEFINE a CONFIRM). Primárním cílem studie bylo hodnotit dlouhodobou bezpečnost dimethyl-fumarátu u pacientů s RRRS. Z 1 736 pacientů byla přibližně polovina (909, 52 %) léčena po dobu 6 let nebo déle. 501 pacientů bylo nepřetržitě léčeno dimethyl-fumarátem 240 mg dvakrát denně ve všech 3 studiích a 249 pacientů, kteří předtím byli léčeni placebem ve studiích DEFINE a CONFIRM dostávalo ve studii ENDORSE 240 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří dostávali léčbu nepřetržitě dvakrát denně, byli léčeni až 12 let.

Během studie ENDORSE u více než poloviny všech pacientů léčených dimethyl-fumarátem 240 mg dvakrát denně nedošlo k relapsu. U pacientů léčených nepřetržitě dvakrát denně ve všech 3 studiích byla upravená hodnota ARR 0,187 (95% IS: 0,156; 0,224) ve studiích DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95% IS: 0,119; 0,167) ve studii ENDORSE. U pacientů, kteří byli předtím léčeni placebem, poklesla upravená hodnota ARR z 0,330 (95% IS: 0,266; 0,408) ve studiích DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95% IS: 0,116; 0,190) ve studii ENDORSE.

Ve studii ENDORSE se u většiny pacientů (> 75 %) nepotvrdila progresie postižení (měřeno jako 6měsíční přetrvávající progresie postižení). Souhrnné výsledky ze tří studií prokázaly, že pacienti léčení dimethyl-fumarátem měli konzistentní a nízkou míru potvrzené progresie postižení s mírným zvýšením průměrného skóre EDSS v celé studii ENDORSE. Vyšetření MR (až do 6. roku, včetně

752 pacientů, kteří byli předtím zařazeni do kohorty MR studií DEFINE a CONFIRM) prokázala, že většina pacientů (přibližně 90 %) neměla žádné Gd-enhancující léze. V průběhu těchto 6 let zůstal roční upravený průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí a nových T1 lézí nízký.

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

Ve studiích DEFINE a CONFIRM v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění byly pozorovány shodné účinky léčby na výskyt relapsů, zatímco účinnost na tříměsíční snížení progresse onemocnění nebyla jasně stanovena. S ohledem na charakter studií byla vysoká aktivita onemocnění definována následovně:

- Pacienti se dvěma a více relapsy za rok, a s jednou či více Gd-enhancujícími lézemi na MR mozku (n=42 v DEFINE; n=51 v CONFIRM) nebo,
- Pacienti, kteří nereagovali na předchozí léčbu (po dobu alespoň jednoho roku) interferonem beta a měli alespoň jeden relaps v předchozím roce během léčby, a alespoň 9 T2-hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň 1 Gd-enhancující lézi, nebo pacienti s nezměněnou či zvýšenou frekvencí výskytu relapsů v předchozím roce ve srovnání s obdobím před dvěma lety (n=177 v DEFINE; n=141 v CONFIRM).

Klinické studie s přípravkem Vumerity

Gastrointestinální snášenlivost diroximel-fumarátu byla hodnocena v randomizované, multicentrické studii fáze 3 (EVOLVE-MS-2) u 504 dospělých pacientů s RRRS. Studie zahrnovala 5týdenní dvojité zaslepené léčebné období se dvěma léčebnými rameny. Pacienti měli 1týdenní období titrace a byli randomizováni (1 : 1), aby užívali buď diroximel-fumarát 462 mg dvakrát denně (n = 253), nebo dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně (n = 251). Mediány pro základní charakteristiku pacienta byly následující: věk 44 let, délka nemoci 6,0 let a EDSS skóre 2,5. V této studii byla GI snášenlivost zjišťována pomocí stupnice jednotlivých GI příznaků a jejich dopadů (IGISIS), na které se hodnotily incidence, intenzita, nástup, trvání a dopad na funkci u pěti jednotlivých GI příznaků: nauzey, zvracení, bolesti horní poloviny břicha, bolesti dolní poloviny břicha a průjmu.

V této studii byl pozorován celkový výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků u 34,8 % pacientů léčených diroximel-fumarátem a u 49,0 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Počet případů vysazení léčby byl celkem 1,6 % u diroximel-fumarátu a 6,0 % u dimethyl-fumarátu. K vysazení léčby zapříčiněnému gastrointestinální snášenlivostí došlo v 0,8 % případů u diroximel-fumarátu a ve 4,8 % případů u dimethyl-fumarátu. Gastrointestinální nežádoucí účinky vyvolané léčbou s ≥ 5 % výskytem u diroximel-fumarátu a u dimethyl-fumarátu zahrnovaly průjem (15,4 % a 22,3 %), nevolnost (14,6 % a 20,7 %), bolest horní poloviny břicha (6,7 % a 15,5 %), bolest břicha (6,3 % a 9,6 %), bolest dolní poloviny břicha (5,9 % a 6,8 %) a zvracení (3,6 % a 8,8 %).

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Vumerity u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vumerity u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě RS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při perorálním podání diroximel-fumarátu dochází k jeho rychlé presystémové hydrolýze esterázami a je primárně přeměněn na aktivní metabolit, monomethyl-fumarát a na hlavní inaktivní metabolit HES. Po perorálním podání nelze stanovit množství diroximel-fumarátu v plazmě. Proto se všechny farmakokinetické analýzy týkající se diroximel-fumarátu prováděly na základě plazmatických koncentrací monomethyl-fumarátu. Farmakokinetické údaje byly získány z 10 klinických studií se zdravými dobrovolníky, 2 studií s pacienty s RS a populačních FK analýz. Farmakokinetické hodnocení prokázalo, že expozice monomethyl-fumarátu po perorálním podání 462 mg diroximel-fumarátu a 240 mg dimethyl-fumarátu u dospělých je bioekvivalentní; proto se očekává, že diroximel-fumarátu bude poskytovat podobný celkový profil účinnosti a bezpečnosti jako dimethyl-fumarát.

Absorpce

Medián T_{max} u monomethyl-fumarátu je 2,5 až 3 hodiny. Hodnoty vrcholové koncentrace v plazmě (C_{max}) a celkové expozice (AUC) se zvyšovaly proporčně podle dávkování přípravku ve studiích se stoupající použitou dávkou (49 mg až 980 mg). Po podávání diroximel-fumarátu 462 mg dvakrát denně u pacientů s RS ve studii EVOLVE-MS-1 byla průměrná C_{max} monomethyl-fumarátu 2,11 mg/l. Průměrná AUC_{last} po ranní dávce byla 4,15 mg.h/l. Průměrná denní AUC v ustáleném stavu (AUC_{ss}) monomethyl-fumarátu byla odhadnuta u pacientů s RS na 8,32 mg.h/l.

Souběžné podávání diroximel-fumarátu s vysokokalorickou stravou s vysokým obsahem tuku neovlivňovalo AUC monomethyl-fumarátu, ale vedlo ke snížení C_{max} přibližně o 44 % v porovnání se stavem nalačno. C_{max} monomethyl-fumarátu při nízkotučné a středně tučné stravě poklesla přibližně o 12 % resp. 25 %.

Potrava nemá žádný klinicky významný vliv na expozici monomethyl-fumarátu. Proto přípravek Vumerity může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d) monomethyl-fumarátu se u zdravých subjektů po podání diroximel-fumarátu pohybuje mezi 72 l a 83 l. Monomethyl-fumarát se váže na humánní plazmatické proteiny méně než z 25 % a vazba není závislá na koncentraci.

Biotransformace

U člověka dochází k rozsáhlému metabolickému zpracování diroximel-fumarátu esterázami, které se vyskytují ubikvitně v gastrointestinálním traktu, krvi a tkáních, pak teprve se látka dostává do krevního oběhu. Esterázový metabolismus diroximel-fumarátu vytváří převážně jak monomethyl-fumarát, aktivní metabolit, tak HES, inaktivní metabolit.

Další metabolické kroky monomethyl-fumarátu probíhají prostřednictvím esteráz, poté následuje cyklus trikarboxylových kyselin (TCA) bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Výslednými metabolity monomethyl-fumarátu v plazmě jsou kyselina fumarová, kyselina citronová a glukóza.

Eliminace

Monomethyl-fumarát se hlavně eliminuje jako oxid uhličitý ve vydechovaném vzduchu, zatímco do moči se vylučují pouze stopová množství. Terminální poločas ($t_{1/2}$) monomethyl-fumarátu je přibližně 1 hodina a při vícenásobných dávkách diroximel-fumarátu nedocházelo k žádné akumulaci expozic monomethyl-fumarátu v plazmě. Ve studii s dimethyl-fumarátem se prokázalo, že primární cestou eliminace dimethyl-fumarátu, zodpovědnou za vyloučení přibližně 60 % podané dávky, je exhalace CO_2 . Sekundárními cestami vylučování jsou ledviny a stolice. Ty odpovídají za eliminaci 15,5 %, respektive 0,9 % aplikované dávky.

HES je eliminován z plazmy při $t_{1/2}$ 10,7 hodiny až 14,8 hodiny. HES je eliminován hlavně močí.

Linearita

Expozice monomethyl-fumarátu se zvyšuje přibližně proporčně vzhledem k podané dávce při jednorázové i opakované aplikaci ve studovaném dávkovacím rozpětí 49 mg až 980 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Tělesná hmotnost je hlavní kovariátou s rostoucí expozicí monomethyl-fumarátu v C_{max} a AUC u účastníků s nižší tělesnou hmotností po podání diroximel-fumarátu. V klinických studiích se nezjistil žádný vliv na bezpečnost a účinnost. Proto se nepožadují žádné úpravy dávky podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví a věk neměly žádný statisticky významný dopad na C_{max} a AUC diroximel-fumarátu. Farmakokinetika nebyla hodnocena u pacientů ve věku 65 let a starších.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil monomethyl-fumarátu po podání diroximel-fumarátu nebyl hodnocen. Farmakokinetické parametry monomethyl-fumarátu po podání diroximel-fumarátu jsou korelovány na tělesnou hmotnost. Proto se očekává, že stejná dávka povede k vyšší expozici u pediatrických pacientů s nižší tělesnou hmotností v porovnání s dospělými. Farmakokinetický profil dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RRMS (n = 21). Farmakokinetika dimethyl-fumarátu u těchto dospívajících pacientů vykazovala obdobné vlastnosti jako farmakokinetika, která byla dříve pozorována u dospělých pacientů.

Rasa a etnický původ

Rasa a etnický původ nemají žádný vliv na farmakokinetický profil monomethyl-fumarátu nebo HES po podání diroximel-fumarátu.

Porucha funkce ledvin

Ve studii zkoumající vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetický profil diroximel-fumarátu neměli účastníci s mírnou (eGFR 60–89 ml/min/1,73 cm³), středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min/1,73 cm³) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 cm³) žádné klinicky významné změny expozice MMR. U mírné, středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin ale vzrostla expozice HES 1,3násobně, resp. 1,8násobně, resp. 2,7násobně (viz bod 4.8). Nejsou dostupné žádné údaje o dlouhodobém používání diroximel-fumarátu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že diroximel-fumarát i monomethyl-fumarát se metabolizují působením esteráz bez zapojení systému CYP450, nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Renální toxicita u potkanů a opic zahrnovala tubulární degeneraci/nekrózu s regenerací, tubulární hypertrofii a/nebo intersticiální fibrózu, zvýšenou hmotnost ledvin a změny v parametrech klinické patologie (objem moči, měrná hmotnost a biomarkery poškození ledvin). Ve studiích chronické toxicity ve vyskytly nežádoucí renální nálezy při expozici monomethyl-fumarátu, která se rovnala AUC při maximální doporučené dávce diroximel-fumarátu u lidí (MRHD).

Gastrointestinální toxicita u myši a potkanů zahrnovala hyperplazii sliznic a hyperkeratózu v nežláznatém žaludku a duodenu. U opic se nedostatečná gastrointestinální snášenlivost vyznačovala dávkově dependentní emezí/zvracením, podrážděním žaludku, krvácením a zánětem, dále průjmem. Tyto nálezy se vyskytly při expozici monomethyl-fumarátu, která se rovnala nejméně 2násobku AUC při MRHD diroximel-fumarátu.

Zánět a nekróza srdce byly zjištěny u tří potkaních samečů v 91denní studii toxicity při expozici monomethyl-fumarátu, která se rovnala 4násobku AUC při MRHD diroximel-fumarátu. Tyto nálezy na srdci byly zjištěny také v dalších studiích toxicity na potkanech včetně neléčených kontrolních zvířat, ale nikoli u opic. Tyto srdeční záněty proto pravděpodobně představují exacerbaci běžných základních lézí u potkanů, bez významu pro člověka.

Částečně reverzibilní fyzeální dysplázie proximálního a distálního femuru a proximální tibie byly pozorovány u opic v 91denní studii toxicity při expozici monomethyl-fumarátu, která se rovnala 15násobku AUC při MRHD diroximel-fumarátu. Kostní toxicita by mohla souviset s prepubertálním věkem opic, protože vývoj kostí byl rovněž narušen u juvenilních potkanů (viz níže), ale nebyl

ovlivněn při nižších dávkách ve studii chronického podávání u opic nebo u zralých dospělých potkanů. Nálezy na kostech mají při terapeutické dávce u dospělých pacientů omezený význam.

Testikulární toxicita zahrnující minimální degeneraci germinálního epitelu, zvýšenou incidenci obrovských spermatid, mírný pokles spermatid v tubulárním epitelu a pokles hmotnosti varlat byla pozorována u myši *rasH2* z jednoho vrhu divokého typu. Tyto nálezy se vyskytly při expozici monomethyl-fumarátu, která představovala 15násobek AUC při MRHD diroximel-fumarátu, což ukazuje na omezený význam pro člověka při terapeutické dávce.

Genotoxicita

Studie s diroximel-fumarátem *in vitro* (a *in vivo*) nepřinesly důkaz o klinicky významném genotoxickém potenciálu.

Kancerogeneze

Diroximel-fumarát byl testován v transgenní bioanalýze na transgenních myších *rasH2* a 2leté bioanalýze na potkanech. Diroximel-fumarát nebyl karcinogenní u transgenních myši a u samic potkanů, ale zvyšoval incidenci adenomů testikulárních Leydigových buněk při dávce 150 mg/kg/den u potkaních samců (expozice monomethyl-fumarátu byla přibližně 2násobně vyšší než AUC při MRHD). Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Diroximel-fumarát nepoškodil samčí ani samičí fertilitu u potkanů při expozici monomethyl-fumarátu, která se rovnala přibližně 7násobku AUC při MRHD diroximel-fumarátu.

U potkanů, jimž byl během organogeneze perorálně podáván diroximel-fumarát v dávkách 40, 100 a 400 mg/kg denně, byly pozorovány nižší fetální tělesné hmotnosti a odchylky fetální kosterní osifikace při maternálně toxické dávce diroximel-fumarátu 400 mg/kg/den. Expozice při NOAEL (nejvyšší dávka, při které nebyl zjištěn nežádoucí účinek) byla u monomethyl-fumarátu přibližně 2násobek MRHD diroximel-fumarátu na základě AUC.

U králíků, jimž byl během organogeneze perorálně podáván diroximel-fumarát v dávkách 50, 150 a 350 mg/kg denně, byly při dávce ≥ 150 mg/kg/den zjištěny nárůsty kosterních malformací (anomálie obratlových center, závažná chybná postavení sternálních segmentů a anomálie obratlů s anomálií připojených žebere). Při dávce 350 mg/kg/den byl zjištěn zvýšený výskyt odchylek skeletu, potratů a docházelo také k vyšším ztrátám po implantaci a odpovídajícímu poklesu životaschopnosti plodů, pravděpodobně souvisejícím s maternální toxicitou. Expozice při NOAEL byla u monomethyl-fumarátu přibližně 2násobek MRHD diroximel-fumarátu na základě AUC. Význam kosterních malformací pro člověka není v současnosti známý.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje byl březím potkaním samicím podáván diroximel-fumarát v perorálních dávkách 40, 100 nebo 400 mg/kg/den během gestace v průběhu březosti a laktace a byla pozorována snížená tělesná hmotnost matek/snížené přírůstky hmotnosti a snížená spotřeba potravy se sníženou hmotností mláďat při vrhu a tělesnou hmotností / přírůstky tělesné hmotnosti. Expozice při NOAEL byla u monomethyl-fumarátu přibližně 3násobek MRHD diroximel-fumarátu na základě AUC.

Toxicita u juvenilních zvířat

Ve studii toxicity s juvenilními potkany byl diroximel-fumarát podáván perorálně od 25. dne po vrhu (PND) do 63. dne PND, což je u lidí ekvivalent přibližně období od 2-3 let do puberty. Kromě cílové orgánové toxicity v ledvinách a nežláznaté části žaludku byly pozorovány nežádoucí účinky na kosti včetně zmenšené velikosti femuru, hmotnosti a hustoty a změny geometrie kostí. Souvislost účinků na kosti s nižší tělesnou hmotností je možná, ale nelze vyloučit ani účast přímého účinku.

Expozice při NOAEL byla u monomethyl-fumarátu přibližně 1,4násobek MRHD diroximel-fumarátu na základě AUC u dospělého člověka. Význam kostních nálezů pro dospělé pacienty je omezený. Význam pro pediatrické pacienty není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 typ A
Krosповidon typ A
Mikrokrystalická celulóza
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Triethyl-citrát
Mastek
Magnesium-stearát

Obal tobolky

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Chlorid draselný
Karagenan

Potiskový inkoust (černý inkoust)

Šelak
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a silikagelovým vysoušedlem.

Velikost balení:

Balení po 120 (1 lahvička) nebo 360 (3 lahvičky) enterosolventních tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>