

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vumerity 231 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 231 mg diroximélium-fumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Biela kapsula veľkosti 0 (približne 22 mm dlhá) s čiernym nápisom „DRF 231 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Vumerity je indikovaný na liečbu dospelých pacientov postihnutých relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (sclerosis multiplex, SM) (dôležité informácie týkajúce sa populačných skupín, pre ktoré bola stanovená účinnosť, pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má byť iniciovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Začiatočná dávka je 231 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 462 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Dočasné zníženie dávky na 231 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt sčervenania (návalov horúčavy) a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Do 1 mesiaca sa má obnoviť odporúčaná dávka 462 mg dvakrát denne.

Ak pacient vynechá dávku, nesmie užiť dvojnásobnú dávku. Pacient môže užiť vynechanú dávku len v prípade, že medzi dávkami je odstup 4 hodiny. V opačnom prípade má pacient čakať až na ďalšiu plánovanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe údajov z nekontrolovaných štúdií sa zdá, že bezpečnostný profil diroximélium-fumarátu u pacientov vo veku ≥ 55 rokov je porovnateľný ako v prípade pacientov vo veku < 55 rokov. Do klinických štúdií s diroximélium-fumarátom bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby sa dalo určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Na základe mechanizmu účinku liečiva nie sú teoretické dôvody na úpravu dávky u starších osôb.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2). Dlhodobá bezpečnosť diroximélium-fumarátu nebola skúmaná u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Diroximélium-fumarát nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vumerity u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Použitie lieku Vumerity sa netýka detí mladších ako 10 rokov pre indikáciu relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Liek Vumerity sa má prehltnúť celý a neporušený. Kapsuly sa nemajú drviť ani žuť a obsah sa nemá vysypať na jedlo, pretože enterosolventný obal kapsuly zabraňuje dráždeniu čreva.

Liek Vumerity sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Pre tých pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť sčervenanie alebo gastrointestinálne nežiaduce reakcie, môže užívanie s jedlom zlepšiť znášanlivosť lieku (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo iné estery kyseliny fumarovej (pozri časť 4.5).

Suspektná alebo potvrdená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diroximélium-fumarát a dimetyl-fumarát sa po perorálnom podaní metabolizujú na metyl-hydrogen-fumarát (pozri časť 5.2). Očakáva sa, že riziká spojené s diroximélium-fumarátom budú podobné rizikám hláseným pre dimetyl-fumarát, aj keď nie všetky riziká uvedené nižšie boli pozorované konkrétne pri diroximélium-fumaráte.

Krvné/laboratórne vyšetrenia

V klinických skúšaní boli u pacientov liečených dimetyl-fumarátom pozorované zmeny vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení funkcie obličiek (pozri časť 4.8). Klinické dôsledky týchto zmien nie sú známe. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a vyšetrenie moču) pred začiatkom liečby liekom Vumerity, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Liečba dimetyl-fumarátom môže spôsobiť liekom vyvolané poškodenie pečene vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok hornej hranice referenčného intervalu (*upper limit of normal*, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu (≥ 2 -násobok ULN). Čas do nástupu účinku môže byť okamžitý, niekoľko týždňov alebo dlhšie. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT)),

aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

U pacientov liečených diroximélium-fumarátom sa môže vyvinúť lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov. Ak je počet lymfocytov pod hranicou referenčného intervalu, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby. Liek Vumerity nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba sa nemá začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začatí liečby je nutné vyšetriť krvný obraz vrátane lymfocytov každé 3 mesiace.

U pacientov s lymfopéniou sa odporúča zvýšený dohľad z dôvodu zvýšeného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) nasledovne:

- U pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov, sa má liečba prerušiť.
- U pacientov s trvalým miernym poklesom absolútneho počtu lymfocytov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť prínos/riziko liečby.
- U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (*lower limit of normal*, LLN), ako je definovaný v miestnom laboratóriu, sa odporúča pravidelné monitorovanie absolútneho počtu lymfocytov. Do úvahy je potrebné vziať ďalšie faktory, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť individuálne riziko PML (pozri časť o PML nižšie).

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia (pozri časť 5.1). Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby liekom Vumerity po jej prerušení vychádzať z klinického úsudku.

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Pred začatím liečby má byť k dispozícii výsledok MRI vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) na porovnanie. Potreba ďalšieho MRI vyšetrenia sa má zväziť v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zväziť v rámci zvýšeného sledovania pacientov so zvýšeným rizikom PML. V prípade klinického podozrenia na PML sa má MRI urobiť ihneď na diagnostické účely.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML bola hlásená u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie.

Pri liečbe dimetyl-fumarátom a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s lymfopéniou (počet lymfocytov nižší ako dolná hranica referenčného intervalu [*lower limit of normal*, LLN]) vyskytli prípady PML. Zdá sa, že dlhotrvajúca, stredne ťažká až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s miernou lymfopéniou.

Ďalšie faktory, ktoré by mohli prispievať k zvýšeniu rizika PML u pacientov s lymfopéniou, sú:

- dĺžka liečby liekom Vumerity. Prípady PML sa vyskytli približne po 1 až 5 rokoch liečby dimetyl-fumarátom, presná súvislosť s dĺžkou liečby však nie je známa,
- výrazné zníženie počtu CD4⁺ T-lymfocytov a hlavne počtu CD8⁺ T-lymfocytov, ktoré sú dôležité pre imunitnú obranu (pozri časť 4.8), a
- predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba (pozri nižšie).

Lekári majú zhodnotiť zdravotný stav svojich pacientov, aby určili, či príznaky naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, či sú tieto príznaky typické pre SM alebo prípadne naznačujú PML.

Pri prvom prejave alebo príznaku, ktorý naznačuje PML, sa má Vumerity vysadiť a pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) vrátane stanovenia DNA vírusu JCV v mozgovomiechovom moku (cerebrospinal fluid, CSF) sa musia vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia. Príznaky PML sa môžu podobat relapsu roztrúsenej sklerózy (SM). Typické príznaky spájané s PML sú rôzne, vyvíjajú sa niekoľko dní až týždňov a zahŕňajú postupnú slabosť jednej polovice tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti. Lekári majú byť zvlášť obozretní pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o svojej liečbe informovali svojho partnera alebo opatrovateľov, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protilátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo liekom Vumerity neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protilátky proti vírusu JCV (za prítomnosti počtu lymfocytov v referenčnom intervale) nevylučuje možnosť následnej infekcie JCV.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, liečba liekom Vumerity sa musí natrvalo ukončiť.

Predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť diroximélium-fumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML je možný.

Prípady PML sa vyskytujú u pacientov s rizikom PML predtým liečených natalizumabom. Lekári si majú byť vedomí, že v prípadoch PML, ktoré sa vyskytli po nedávnom ukončení liečby natalizumabom, nemusí byť prítomná lymfopénia.

Okrem toho sa väčšina potvrdených prípadov PML pri liečbe dimetyl-fumarátom vyskytla u pacientov s predchádzajúcou imunomodulačnou liečbou.

Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na liek Vumerity sa musí brať do úvahy polčas a mechanizmus účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívacie SM. Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred začatím liečby a pravidelne v priebehu liečby (pozri Krvné/laboratórne vyšetrenia vyššie).

Ťažká porucha funkcie obličiek

Dlhodobá bezpečnosť diroximélium-fumarátu nebola skúšaná u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ťažká porucha funkcie pečene

Diroximélium-fumarát nebol skúšaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ťažké aktívne gastrointestinálne ochorenie

Diroximélium-fumarát nebol skúšaný u pacientov s ťažkým aktívnym gastrointestinálnym ochorením. Preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť pri zvažovaní liečby.

Sčervenanie

Traja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetyl-fumarátom v hlavných klinických skúšaníach s dimetyl-fumarátom mali závažné príznaky sčervenania, ktoré boli pravdepodobne

hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto nežiaduce reakcie neboli život ohrozujúce, ale spôsobili hospitalizáciu. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade ťažkých reakcií sčervenania spojených s liekom Vumerity (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov, ktorí majú neznesiteľné sčervenania môže byť prospešný krátky liečebný cyklus kyselinou acetylsalicylovou bez gastrozistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť sčervenania počas dávkovacieho obdobia znížili.

Anafylaktické reakcie

Po podaní dimetyl-fumarátu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady anafylaxie/anafylaktoidnej reakcie. Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, hypoxiu, hypotenziu, angioedém, vyrážku alebo urtikáriu. Mechanizmus anafylaxie indukovanej dimetyl-fumarátom nie je známy. Tieto reakcie sa väčšinou vyskytujú po prvej dávke, ale môžu sa tiež vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby a môžu byť závažné a život ohrozujúce. Pacientov je potrebné poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo príznakov anafylaxie prestali Vumerity užívať a okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Liečba sa nemá znovu začať (pozri časť 4.8).

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaní 3. fázy s dimetyl-fumarátom bol výskyt infekcií (60 % oproti 58 %) a závažných infekcií (2 % oproti 2 %) podobný u pacientov liečených dimetyl-fumarátom ako u pacientov na placebe, v danom poradí.

Diroximélium-fumarát má imunomodulačné vlastnosti (pozri časť 5.1).

Pacientov liečených liekom Vumerity je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby a pred obnovením liečby sa majú prehodnotiť jej prínosy a riziká. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba nemá začať, kým nie je infekcia vyličená.

Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov liečených dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov $< 0,8 \times 10^9/l$ alebo $< 0,5 \times 10^9/l$. Ak liečba liekom Vumerity pokračuje aj pri stredne ťažkej až ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií vrátane PML nemôže byť vylúčené (pozri časť o PML).

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s diroximélium-fumarátom a dimetyl-fumarátom sa vyskytli prípady herpes zoster. Väčšina prípadov s dimetyl-fumarátom nebola závažná, boli však hlásené aj závažné prípady zahŕňajúce diseminovaný herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, infekciu nervového systému spôsobenú vírusom herpes zoster, herpes zoster meningoencephalitis a herpes zoster meningomyelitis. Tieto udalosti sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky infekcie herpes zoster, najmä v prípadoch, keď je hlásený súčasný výskyt lymfocytopénie. V prípade výskytu infekcie herpes zoster je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii herpes zoster. U pacientov so závažnými infekciami sa má zvážiť ukončenie liečby do vymiznutia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba sa má začať postupne za účelom zníženia výskytu sčervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetyl-fumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby liekom Vumerity sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia funkcie obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť súbežného výskytu s hypofosfatémiou). Progresia môže zahŕňať príznaky ako je polyúria, polydipsia a slabosť proximálnych svalov. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v sére a únavové zlomeniny kostí. Dôležité je, že Fanconiho syndróm sa môže vyskytnúť bez zvýšených hladín kreatinínu alebo zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Počas liečby sa nemajú súbežne podávať iné estery kyseliny fumarovej (topicky alebo systémovo).

Liek Vumerity sa nemá podávať súčasne s dimetyl-fumarátom.

V *in vitro* a/alebo *in vivo* štúdiách inhibície transportérov, *in vitro* štúdiách inhibície a indukcie CYP ani v štúdiách proteínovej väzby diroximélium-fumarátu a jeho hlavných metabolitov, aktívneho metabolitu metyl-hydrogen-fumarátu (MMF, monomethyl fumarate) a neaktívneho metabolitu N-(2-hydroxyetyl)sukcínimidu (HES) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z liekovej interakcie.

Hoci sa indukcia CYP neskúšala s diroximélium-fumarátom, *in vitro* štúdie nepreukázali interakciu medzi dimetyl-fumarátom a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie dimetyl-fumarátu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu pri expozícii perorálnej antikoncepcii. Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv diroximélium-fumarátu na ich expozíciu.

Diroximélium-fumarát nebol skúšaný v kombinácii s cytostatickou alebo imunosupresívnou liečbou, preto je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť. V klinických štúdiách so SM, liečba relapsov krátkodobo súbežne podávanými intravenóznymi kortikosteroidmi nebola spojená s klinicky relevantným nárastom infekcií.

Je možné zvážiť súbežné podanie neživých očkovacích látok podľa národných očkovacích schém počas liečby liekom Vumerity. V klinickej štúdií zahŕňajúcej celkom 71 pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM) dosiahli pacienti, ktorí dostávali dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne počas najmenej 6 mesiacov (n = 38) alebo nepegylovaný interferón počas najmenej 3 mesiacov (n = 33) porovnateľnú imunitnú odpoveď (definovanú ako ≥ 2 -násobný vzostup titra protilátok po očkovaní oproti hodnote pred očkovaním) na podanie tetanového toxoidu (tzv. recall antigénu) a konjugovanej polysacharidovej vakcíny proti meningokoku C (neoantigén), zatiaľ čo imunitná odpoveď na rôzne sérotypy nekongjugovanej 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny (antigén nezávislý na T lymfocytoch) sa v oboch liečebných skupinách odlišovala. Pozitívna imunitná odpoveď, definovaná ako ≥ 4 -násobný vzostup titra protilátok na tieto tri očkovacie látky, sa dosiahla u menšieho počtu pacientov v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a polysacharid pneumokoka sérotypu 3 v prospech nepegylovaného interferónu.

O účinnosti a bezpečnosti podania živých atenuovaných vakcín u pacientov liečených liekom Vumerity nie sú dostupné žiadne klinické údaje. U živých vakcín môže byť zvýšené riziko klinickej infekcie a pacientom nemajú byť podávané, okrem zriedkavých prípadov, keď toto potenciálne riziko pre jednotlivca je považované za menšie ako riziko vyplývajúce z nezaočkovania.

Dôkazy zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. V dvoch štúdiách s dimetyl-fumarátom so zdravými dobrovoľníkmi podávanie 325 mg (alebo ekvivalentného množstva) kyseliny acetylsalicylovej bez gastrorezistentného obalu 30 minút pred podaním dimetyl-fumarátu počas 4 dní a počas 4 týždňov, v uvedenom poradí, neovplyvnilo farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu. U pacientov s relaps-remitujúcou SM sa musia pred súbežným podaním lieku Vumerity s kyselinou acetylsalicylovou zvážiť potenciálne riziká, spájané s touto liečbou. Dlhodobé (> 4 týždne) nepretržité podávanie kyseliny acetylsalicylovej sa neskúmalo (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežná liečba nefrotoxickými liekmi (ako aminoglykozidy, diuretiká, nesteroidové antiflogistiká alebo lítium) môže zvýšiť potenciálne renálne nežiaduce reakcie (napr. proteinúria, pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich liek Vumerity (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len na dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití diroximélium-fumarátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liek Vumerity sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.5). Liek Vumerity sa má užívať počas gravidity iba v prípade, ak je jednoznačne potrebný a potenciálny prínos liečby prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa diroximélium-fumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu liekom Vumerity sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby liekom Vumerity pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch lieku Vumerity na ľudskú fertilitu. Údaje o diroximélium-fumaráte zo štúdií na zvieratách nepreukázali žiadne zhoršenie samčej ani samičej fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Vumerity nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Diroximélium-fumarát a dimetyl-fumarát sa po perorálnom podaní rýchlo metabolizujú na metyl-hydrogen-fumarát pretým, ako sa dostanú do systémového obehu, a nežiaduce reakcie budú po metabolizácii podobné.

Najčastejšie nežiaduce reakcie v prípade dimetyl-fumarátu boli sčervenanie (35 %) a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (t. j. hnačka 14 %, žalúdočná nevoľnosť 12 %, bolesť brucha 10 % a bolesť v hornej časti brucha 10 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu

liečby u pacientov liečených dimetyl-fumarátom boli sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo z dvoch hlavných placebom kontrolovaných klinických štúdií 3. fázy a zo skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané v podobe MedDRA preferovaných termínov podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) ¹	Neznáme
	Herpes zoster ¹	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia ^{1, 2}	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopénia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia	Neznáme
	Dyspnoe	Neznáme
	Hypoxia	Neznáme
	Hypotenzia	Neznáme
	Angioedém	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté
Poruchy ciev	Sčervenanie ¹	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevôľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz ¹	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz ¹	Časté
	Poškodenie pečene indukované liekom	Zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

¹ Ďalšie informácie si pozrite v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

² Lymfopénia bola v otvorenej, nekontrolovanej štúdii 3. fázy s diroximélium-fumarátom hlásená s frekvenciou „veľmi časté“

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sčervenanie

V placebom kontrolovaných štúdiách s dimetyl-fumarátom bol u pacientov liečených liekom dimetyl-fumarátom v dávke 240 mg dvakrát denne oproti pacientom na placebe pozorovaný vyšší výskyt sčervenania (34 % oproti 5 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Sčervenanie je obvykle popisované ako sčervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Sčervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania môže k týmto prípadom dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov s výskytom sčervenania išlo o prípady ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončilo liečbu pre reakcie sčervenania. Výskyt závažných prípadov sčervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

V dvojito zaslepenom skúšaní s diroximélium-fumarátom v 3. fáze (pozri časť 5.1) boli hlásené sčervenanie a návaly tepla u 32,8 % a 1,6 % pacientov liečených diroximélium-fumarátom a u 40,6 % a 0,8 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Nevyskytli sa žiadne závažné prípady sčervenania ani prerušenie liečby z dôvodu sčervenania.

Gastrointestinálne

Výskyt gastrointestinálnych nežiaducich udalostí (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolesť v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolesť brucha [9 % oproti 4 %], vracanie [8 % oproti 5 %] a dyspepsia [5 % oproti 3 %]) bol zvýšený u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, v uvedenom poradí. Gastrointestinálne nežiaduce udalosti boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom gastrointestinálnych nežiaducich udalostí môže k týmto prípadom dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne nežiaduce udalosti ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Štyri percentá (4 %) pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončili liečbu pre gastrointestinálne nežiaduce udalosti. Výskyt závažných gastrointestinálnych udalostí, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie hlásené v klinickej štúdii s diroximélium-fumarátom a dimetyl-fumarátom sú uvedené v časti 5.1.

Funkcia pečene

Na základe údajov z placebom kontrolovaných štúdií s dimetyl-fumarátom mala väčšina pacientov so zvýšenou koncentráciou hepatálnych transamináz koncentrácie < 3 -násobok hornej hranice referenčného intervalu. Častejší výskyt zvýšenia hepatálnych transamináz u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom bol pozorovaný primárne počas prvých 6 mesiacov liečby. Zvýšenie koncentrácie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ≥ 3 -násobku hornej hranice referenčného intervalu bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebe a u 6 % a 2 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo na placebe. Počas placebom kontrolovaných štúdií nebolo pozorované zvýšenie transamináz ≥ 3 x ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2 x ULN svedčiace o poškodení pečene spôsobenom liekom, ale boli hlásené po uvedení lieku na trh po podávaní dimetyl-fumarátu. To však ustúpilo po prerušení liečby.

Lymfopénia

V otvorenom, nekontrolovanom skúšaní 3. fázy s diroximélium-fumarátom došlo u pacientov s potvrdeným počtom lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$, ktorý pretrvával ≥ 4 týždne, k ukončeniu liečby.

V placebom kontrolovaných štúdiách s dimetyl-fumarátom mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby referenčné hodnoty lymfocytov. Počas liečby dimetyl-fumarátom priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovým hodnotám. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v referenčnom intervale. Počty lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u < 1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$ bol pozorovaný u 1 pacienta liečeného dimetyl-fumarátom a u žiadneho pacienta na placebe.

V klinických štúdiách (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto štúdiách ako $< 0,91 \times 10^9/l$). Mierna lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,8 \times 10^9/l$ až $< 0,91 \times 10^9/l$) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne ťažká lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 11 % pacientov; ťažká lymfopénia (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 2 % pacientov. V skupine s ťažkou lymfopéniou pri pokračujúcej liečbe zostal počet lymfocytov väčšinou na úrovni $< 0,5 \times 10^9/l$.

Okrem toho sa v nekontrolovanej, prospektívnej štúdii po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby dimetyl-fumarátom ($n = 185$) počty CD4⁺ T-lymfocytov mierne (počet $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až $< 0,4 \times 10^9/l$) znížili až u 37 % alebo výrazne ($< 0,2 \times 10^9/l$) znížili u 6 % pacientov, pričom počet CD8⁺ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom $< 0,2 \times 10^9/l$ a 25 % pacientov s počtom $< 0,1 \times 10^9/l$.

V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

Infekcie vrátane PML a oportúnnych infekcií

Pri liečbe dimetyl-fumarátom boli hlásené prípady infekcií JC vírusom (JCV) spôsobujúcich PML (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie. V jednej z klinických štúdií sa u jedného pacienta, ktorý užíval dimetyl-fumarát, vyvinula PML pri dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénii (počet lymfocytov prevažne $< 0,5 \times 10^9/l$ po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri stredne ťažkej a miernej lymfopénii ($> 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

V niekoľkých prípadoch PML so stanovením podskupín T-lymfocytov sa v čase diagnózy PML zistilo, že počet CD8⁺ T-lymfocytov klesol na $< 0,1 \times 10^9/l$, kým zníženie počtu CD4⁺ T-lymfocytov

bolo rôzne (od $< 0,05$ po $0,5 \times 10^9/l$) a viac korelovalo s celkovou závažnosťou lymfopénie ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$). Následkom toho sa u týchto pacientov zvýšil pomer CD4+/CD8+.

Zdá sa, že dlhotrvajúca stredne ťažká až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom a podobne aj diroximélium-fumarátom, PML sa však vyskytla aj u pacientov s miernou lymfopéniou liečených dimetyl-fumarátom. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh väčšina prípadov PML vyskytla u pacientov vo veku > 50 rokov.

V súvislosti s používaním dimetyl-fumarátu boli hlásené infekcie vyvolané vírusom herpes zoster. V dlhodobej predĺženej štúdii, v ktorej sa liečilo dimetyl-fumarátom 1 736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna udalosť alebo viac udalostí herpes zoster, pričom u väčšiny z nich bola miernej až strednej závažnosti. Väčšina pacientov vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom herpes zoster, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou referenčného intervalu. U väčšiny pacientov so súčasným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne ťažká alebo ťažká. Po uvedení lieku na trh nebola väčšina prípadov výskytu infekcie vyvolanej vírusom herpes zoster závažná a infekcia po liečbe ustúpila. K dispozícii sú len obmedzené údaje o absolútnom počte lymfocytov (*absolute lymphocyte count*, ALC) u pacientov s infekciou vyvolanou vírusom herpes zoster po uvedení lieku na trh. Z hlásení však vyplýva, že sa u väčšiny pacientov vyskytla stredne ťažká ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo ťažká ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) lymfopénia (pozri časť 4.4).

Laboratórne abnormality

V placebom kontrolovaných štúdiách s dimetyl-fumarátom boli koncentrácie ketónov v moči (1+ alebo vyššie) vyššie u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (45 %) v porovnaní s placebom (10 %). V klinických skúšaniach neboli pozorované žiadne neočakávané klinické následky.

Koncentrácie 1,25-dihydroxyvitamínu D sa znížili u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom (medián percentuálneho poklesu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 25 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí), zatiaľ čo koncentrácie paratyroidného hormónu (PTH) sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom zvýšili v porovnaní s placebom (medián percentuálneho nárastu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 29 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí). Priemerné hodnoty oboch parametrov zostali v referenčnom intervale hodnôt.

Prechodné zvýšenie priemerných počtov eozinofilov bolo pozorované počas prvých dvoch mesiacov liečby dimetyl-fumarátom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť lieku Vumerity u pediatrických pacientov nebola doteraz stanovená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky popisované v hlásených prípadoch predávkovania boli konzistentné so známym profilom nežiaducich reakcií lieku. Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu diroximélium-fumarátu, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, iné imunosupresíva. ATC kód: L04AX09

Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov diroximélium-fumarátu pri SM nie je ešte úplne známy. Diroximélium-fumarát pôsobí prostredníctvom hlavného aktívneho metabolitu, metyl-hydrogen-fumarátu. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie metyl-hydrogen-fumarátu sprostredkúva aspoň čiastočne aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimetyl-fumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependentných antioxidantných génov.

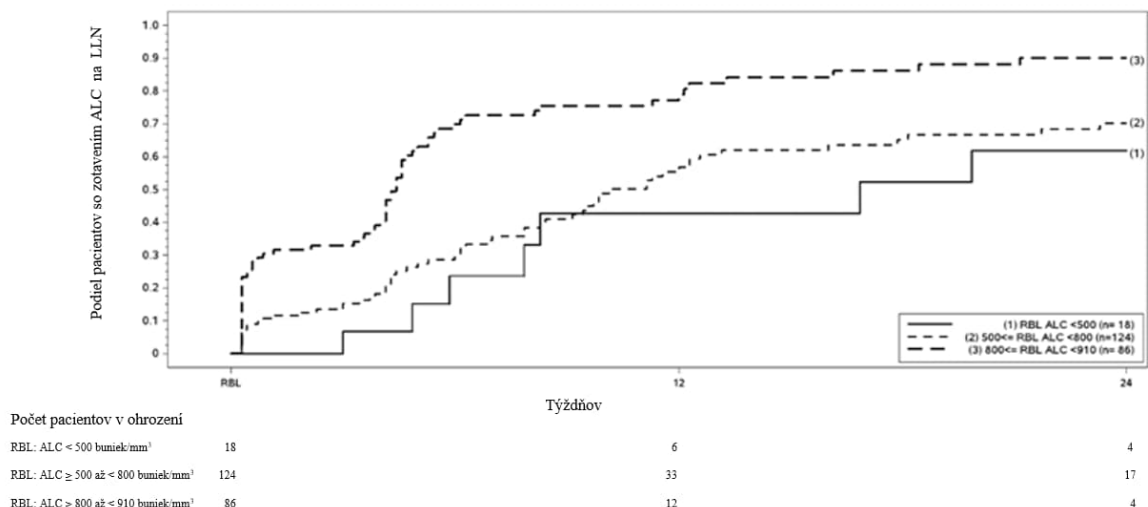
Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitný systém

V klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetyl-fumarátu. Dimetyl-fumarát a metyl-hydrogen-fumarát (aktívny metabolit diroximélium-fumarátu a dimetyl-fumarátu) významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov a navyše ovplyvňovali lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profilov (T_H1 , T_H17) a pôsobili na protizápalovú produkciu (T_H2). V štúdiách 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) sa po začatí liečby dimetyl-fumarátom znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % oproti východiskovým hodnotám a potom sa ustálili. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN, 910 buniek/mm³), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, u ktorých sa na základe Kaplanovej-Meierovej metódy odhaduje dosiahnutie LLN bez dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénie. Východisková hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledný ALC počas liečby pred ukončením liečby dimetyl-fumarátom. Odhadované podiely pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou lymfopéniou pri RBL, ktorí sa zotavili na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12 a 24. týždni, sú uvedené v tabuľke 2, tabuľke 3 a tabuľke 4 s 95 % bodovými intervalmi spoľahlivosti. Štandardná chyba odhadu funkcie prežívania podľa Kaplan-Meiera je vypočítaná pomocou Greenwoodovho vzorca.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na ≥ 910 buniek/mm³ LLN od východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)



Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s miernou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahnu LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s miernou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=86	12. týždeň n=12	24. týždeň n=4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti s ALC < 910 a ≥ 800 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 3: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=124	12. týždeň n=33	24. týždeň n=17
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti s ALC < 800 a ≥ 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 4: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=18	12. týždeň n=6	24. týždeň n=4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti s ALC < 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diroximélium-fumarát a dimetyl-fumarát sa po perorálnom podaní rýchlo metabolizujú esterázami predtým, ako sa dostanú do systémového obehu, na ten istý aktívny metabolit, metyl-hydrogen-fumarát. Analýzou expozície metyl-hydrogen-fumarátu sa preukázala porovnateľnosť farmakokinetky (FK) diroximélium-fumarátu s dimetyl-fumarátom (pozri časť 5.2), preto sa očakáva, že profily účinnosti budú podobné.

Klinické štúdie s dimetyl-fumarátom

Boli vykonané dve dvojročné, randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) s RRSM. Pacienti s progresívnou formou SM neboli do týchto štúdií zahrnutí.

Účinnosť (pozri tabuľku nižšie) a bezpečnosť boli preukázané u pacientov so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (EDSS, Expanded Disability Status Scale) v rozsahu od 0 do 5 vrátane, u ktorých došlo najmenej k 1 relapsu v roku pred randomizáciou alebo do 6 týždňov pred randomizáciou im bolo urobené vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI), ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu. Štúdia CONFIRM mala zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci reakcie na skúšané liečivo bol zaslepený) a ako referenčnú porovnávaciu látku glatirameracetát.

V štúdii DEFINE mali pacienti nasledujúce stredné hodnoty vstupných parametrov: vek 39 rokov, dĺžka ochorenia 7,0 rokov, EDSS skóre 2,0. Navyše, 16 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 28 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 42 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MRI 36 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 1,4).

V štúdii CONFIRM mali pacienti nasledujúce stredné hodnoty vstupných parametrov: vek 37 rokov, dĺžka ochorenia 6,0 rokov, EDSS skóre 2,5. Navyše, 17 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 32 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 30 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MRI 45 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

V porovnaní s placebo preukazovali pacienti liečení dimetyl-fumarátom klinicky a štatisticky významné zníženie týchto ukazovateľov primárneho ukazovateľa v štúdii DEFINE, podielu relapsujúcich pacientov po 2 rokoch, a primárneho ukazovateľa v štúdii CONFIRM, ročného výskytu relapsov (ARR, annualised relaps rate) po 2 rokoch.

ARR na glatirameracetáte bol 0,286 a na placebe 0,401 v štúdii CONFIRM, čo zodpovedá 29 % zníženiu ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer -acetát
Klinické ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS, interval spoľahlivosti)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer -acetát
Podiel s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVšetky analýzy klinických ukazovateľov prebehli v rámci liečby; ^bMRI analýza vychádzala z MRI skupiny pacientov

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

Do otvorenej nekontrolovanej 8-ročnej predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 pacientov spĺňajúcich podmienky s RRSM z hlavných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť dimetyl-fumarátu u pacientov s RRSM. Z 1 736 pacientov sa približne polovica (909, 52 %) liečila 6 rokov alebo dlhšie. V rámci všetkých 3 štúdií bolo 501 pacientov nepretržite liečených dimetyl-fumarátom v dávke 240 mg dvakrát denne a 249 pacientov, ktorí boli predtým liečení placebom v štúdiách DEFINE a CONFIRM a v štúdií ENDORSE dostávali liečbu 240 mg dimetyl-fumarátu dvakrát denne. Pacienti, ktorí dostávali liečbu dvakrát denne nepretržite, boli liečení až do 12 rokov.

Počas štúdie ENDORSE viac ako polovica všetkých pacientov liečených dimetyl-fumarátom v dávke 240 mg dvakrát denne nemala relaps. U pacientov liečených nepretržite dvakrát denne v rámci všetkých 3 štúdií bola upravená hodnota ARR 0,187 (95 % IS: 0,156; 0,224) v štúdiách DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119; 0,167) v štúdií ENDORSE. U pacientov, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR znížilo z 0,330 (95 % IS: 0,266; 0,408) v štúdiách DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116; 0,190) v štúdií ENDORSE.

V štúdií ENDORSE väčšina pacientov (> 75 %) nemala potvrdenú progresiu invalidity (meraná ako 6-

mesačná pretrvávajúca progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch štúdií preukázali, že pacienti liečení dimetyl-fumarátom mali konzistentnú a nízku mieru potvrdennej progresie invalidity s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v rámci štúdie ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku), zahŕňajúce 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do skupiny s MRI vyšetrením v štúdiách DEFINE a CONFIRM, ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne Gd-zvýraznené lézie. Počas 6 rokov zostal ročný upravený priemerný počet nových alebo novo zväčšujúcich sa T2 lézií a nových T1 lézií nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

V štúdiách DEFINE a CONFIRM bol v podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia pozorovaný konzistentný účinok liečby na relapsy, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov nebol jasne preukázaný. Pre potreby štruktúry týchto štúdií bolo vysokoaktívne ochorenie definované nasledovne:

- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi počas jedného roka a s jednou alebo viacerými Gd-zvýraznenými léziami na MRI mozgu (n = 42 v DEFINE; n = 51 v CONFIRM) alebo
- pacienti nereagujúci na riadnu a adekvátnu liečbu (najmenej jeden rok trvajúca liečba) interferónom beta, majúci najmenej 1 relaps počas liečby v predchádzajúcom roku a najmenej 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnom MRI alebo najmenej 1 Gd-zvýraznenú léziu, prípadne pacienti s nezmeneným alebo zvýšeným počtom relapsov v predchádzajúcom roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi (n = 177 v DEFINE; n = 141 v CONFIRM).

Klinické štúdie s liekom Vumerity

Znášanlivosť diroximélium-fumarátu v gastrointestinálnom trakte sa hodnotila v randomizovanej multicentrickej štúdii 3. fázy (EVOLVE-MS-2) u 504 dospelých pacientov s RRSM. Štúdia zahŕňala 5-týždňové, dvojito zaslepené obdobie liečby s dvoma liečebnými skupinami. Pacienti mali 1-týždňové titračné obdobie a boli randomizovaní (1 : 1) na užívanie diroximélium-fumarátu v dávke 462 mg dvakrát denne (n = 253) alebo dimetyl-fumarátu v dávke 240 mg dvakrát denne (n = 251). Pacienti mali nasledujúce stredné hodnoty vstupných parametrov: vek 44 rokov, dĺžka ochorenia 6,0 rokov a EDSS skóre 2,5. V tejto štúdii sa gastrointestinálna znášanlivosť skúmala použitím stupnice individuálnych gastrointestinálnych symptómov a vplyvu (Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS), pomocou ktorej sa hodnotili výskyt, intenzita, nástup, trvanie a vplyv na funkciu u piatich individuálnych gastrointestinálnych symptómov: nevoľnosť, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a hnačka.

Celkové gastrointestinálne nežiaduce reakcie sa pozorovali u 34,8 % pacientov liečených diroximélium-fumarátom a u 49,0 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Počet prípadov prerušenia liečby bol celkovo 1,6 % pre diroximélium-fumarát a 6,0 % pre dimetyl-fumarát. Prerušenie liečby z dôvodu nežnášanlivosti v gastrointestinálnom trakte bolo 0,8 % pre diroximélium-fumarát a 4,8 % pre dimetyl-fumarát. Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte vyskytujúce sa počas liečby s ≥ 5 % výskytom v prípade diroximélium-fumarátu a dimetyl-fumarátu boli hnačka (15,4 % a 22,3 %), nevoľnosť (14,6 % a 20,7 %), bolesť v hornej časti brucha (6,7 % a 15,5 %), bolesť brucha (6,3 % a 9,6 %), bolesť v dolnej časti brucha (5,9 % a 6,8 %) a vracanie (3,6 % a 8,8 %).

Pediatrická populácia

Účinnosť lieku Vumerity u pediatrických pacientov nebola stanovená.

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Vumerity v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu SM (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri perorálnom podávaní diroximélium-fumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolýze účinkom esteráz a k primárnej premene na aktívny metabolit, metyl-hydrogen-fumarát a hlavný neaktívny metabolit HES. Po perorálnom podaní diroximélium-fumarát v plazme nemožno

kvantifikovať. Všetky farmakokinetické analýzy pre diroximélium-fumarát sa preto robia na základe koncentrácií metyl-hydrogen-fumarátu v plazme. Farmakokinetické údaje sa získali z 10 klinických štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, 2 štúdií s pacientmi s SM a populačných FK analýz. Farmakokinetické hodnotenie preukázalo, že expozícia metyl-hydrogen-fumarátu po perorálnom podaní 462 mg diroximélium-fumarátu a 240 mg dimetyl-fumarátu u dospelých je biologicky rovnocenná, preto sa očakáva, že diroximélium-fumarát poskytne podobný celkový profil účinnosti a bezpečnosti ako dimetyl-fumarát.

Absorpcia

Medián $T_{\max}$ metyl-hydrogen-fumarátu je 2,5 až 3 hodiny. Maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) a celková expozícia (AUC) sa v skúšanom rozsahu dávok (49 mg až 980 mg) zvyšovali úmerne s dávkou. Po podaní diroximélium-fumarátu v dávke 462 mg dvakrát denne pacientom s SM v štúdiu EVOLVE-MS-1 bola priemerná hodnota $C_{\max}$ metyl-hydrogen-fumarátu 2,11 mg/l. Priemerná AUC_{last} po rannej dávke bola 4,15 mg.h/l. Priemerná denná AUC v ustálenom stave (AUC_{ss}) metyl-hydrogen-fumarátu sa u pacientov s SM odhadla na 8,32 mg.h/l.

Súbežné podávanie diroximélium-fumarátu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo vplyv na AUC metyl-hydrogen-fumarátu, ale viedlo k približne 44 % zníženiu $C_{\max}$ v porovnaní so stavom nalačno. $C_{\max}$ metyl-hydrogen-fumarátu pri jedle s nízkym obsahom tuku sa znížila približne o 12 % a pri jedle so stredným obsahom tuku o 25 %.

Jedlo nemá na expozíciu metyl-hydrogen-fumarátu klinicky významný účinok. Liek Vumerity sa preto môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem (V_d) metyl-hydrogen-fumarátu sa u zdravých osôb po podaní diroximélium-fumarátu pohybuje medzi 72 l a 83 l. Väzba metyl-hydrogen-fumarátu na ľudské plazmatické bielkoviny bola menšia ako 25 % a nebola závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

U ľudí je diroximélium-fumarát, skôr ako sa dostane do systémovej cirkulácie, vo veľkej miere metabolizovaný esterázami, ktoré sú prítomné v gastrointestinálnom trakte, v krvi a tkanivách. Esterázový metabolizmus diroximélium-fumarátu produkuje prevažne metyl-hydrogen-fumarát, aktívny metabolit, a HES, neaktívny metabolit.

Ďalej sa metyl-hydrogen-fumarát metabolizuje prostredníctvom esteráz a následne citrátovým cyklom (tricarboxylic acid cycle, TCA) bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). Výslednými metabolitmi metyl-hydrogen-fumarátu v plazme sú kyselina fumarová a citrónová, a glukóza.

Eliminácia

Metyl-hydrogen-fumarát sa vylučuje najmä vo forme oxidu uhličitého vo vydychovanom vzduchu a len stopové množstvá sa zachytávajú v moči. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) metyl-hydrogen-fumarátu je približne 1 hodina a pri viacnásobných dávkach diroximélium-fumarátu nedošlo ku kumulácii v plazmatickej expozícii metyl-hydrogen-fumarátu. V štúdiu s dimetyl-fumarátom sa zistilo, že primárnou cestou eliminácie je exhalácia CO_2 , ktorá predstavuje približne 60 % dávky. Eliminácia renálnou a fekálnou cestou sú sekundárne spôsoby eliminácie, ktorými sa vylúči 15,5 % a 0,9 % dávky, v uvedenom poradí.

HES sa z plazmy vylučuje s $t_{1/2}$ od 10,7 hodiny do 14,8 hodiny. HES sa eliminuje hlavne močom.

Linearita

Expozícia metyl-hydrogen-fumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak i pri viacnásobných dávkach v skúmanom rozsahu 49 mg až 980 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Telesná hmotnosť je hlavnou kovariátou, pričom expozícia metyl-hydrogen-fumarátu sa zvyšuje v $C_{\max}$ a AUC u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou po podaní diroximélium-fumarátu. V klinických štúdiách sa nezistil žiadny vplyv na bezpečnosť a účinnosť. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od telesnej hmotnosti.

Pohlavie a vek nemali štatisticky významný vplyv na $C_{\max}$ a AUC diroximélium-fumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a viac.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil metyl-hydrogen-fumarátu po podaní diroximélium-fumarátu nebol skúmaný. Farmakokinetické parametre metyl-hydrogen-fumarátu po podaní diroximélium-fumarátu korelujú s telesnou hmotnosťou. Preto sa predpokladá, že rovnaká dávka vedie k vyššej expozícii u pediatrických pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou v porovnaní s dospelými. Farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaslepanej, nekontrolovanej štúdii u pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM) vo veku 13 až 17 rokov ($n = 21$). Farmakokinetika dimetyl-fumarátu u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov.

Rasa a etnikum

Rasa a etnický pôvod nemajú vplyv na farmakokinetický profil metyl-hydrogen-fumarátu alebo HES po podaní diroximélium-fumarátu.

Porucha funkcie obličiek

V štúdii skúmajúcej vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetický profil diroximélium-fumarátu nemali pacienti s miernou ($eGFR\ 60 - 89\text{ ml/min/1,73 m}^2$), stredne ťažkou ($eGFR\ 30 - 59\text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ($eGFR < 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$) žiadne klinicky významné zmeny v expozícii MMF. Expozícia HES sa však zvýšila 1,3-, 1,8- a 2,7-násobne pri miernej, stredne ťažkej a ťažkej poruche funkcie obličiek (pozri časť 4.8). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o dlhodobom používaní diroximélium-fumarátu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Keďže sú diroximélium-fumarát a metyl-hydrogen-fumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Obličková toxicita u potkanov a opíc zahŕňala tubulárnu degeneráciu/nekrózu s regeneráciou, tubulárnu hypertrofiu a/alebo intersticiálnu fibrózu, zvýšenú hmotnosť obličiek a zmeny klinických patologických parametrov (objem moču, špecifická hmotnosť a biomarkery poškodenia obličiek). V štúdiách chronickej toxicity sa nežiaduce renálne nálezy vyskytli pri expozícii metyl-hydrogen-

fumarátu, ktorá sa rovnala AUC pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) diroximélium-fumarátu.

Gastrointestinálna toxicita u myší a potkanov pozostávala z hyperplázie sliznice a hyperkeratózy v bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdok) a dvanástniku. U opíc bola nedostatočná gastrointestinálna znášateľnosť charakterizovaná dávením/vracaním závislým od dávky, podráždením žalúdka, krvácaním a zápalom, ako aj hnačkou. Tieto nálezy sa vyskytli pri expozícii metyl-hydrogen-fumarátu najmenej 2x vyššej ako AUC pri MRHD diroximélium-fumarátu.

Zápal a nekróza srdca sa pozorovali u troch samcov potkanov v 91-dňovej štúdii toxicity pri expozícii metyl-hydrogen-fumarátu, ktorá bola 4x vyššia ako AUC pri MRHD diroximélium-fumarátu. Tieto nálezy na srdci sa zistili aj v ďalších štúdiách toxicity na potkanoch vrátane neliečených kontrolných zvierat, ale nie u opíc. Tieto zápaly srdca teda pravdepodobne predstavujú exacerbáciu bežných latentných lézií u potkanov bez významu pre ľudí.

Čiastočne reverzibilná fyzárna dysplázia proximálneho a distálneho femuru (stehnovej kosti) a proximálnej hollennej kosti bola u opíc pozorovaná v 91-dňovej štúdii toxicity pri expozícii metyl-hydrogen-fumarátom, ktorá bola 15-násobne vyššia ako AUC pri MRHD diroximélium-fumarátu. Toxicita na kosti môže súvisieť s predpubertálnym vekom opíc, pretože vývoj kostí bol narušený aj u mladých potkanov (pozri nižšie), ale nebol ovplyvnený pri nižších dávkach v dlhodobej štúdii na opiciach alebo u zrelých dospelých potkanov. Nálezy na kostiach majú pri terapeutickej dávke u dospelých pacientov obmedzený význam.

Testikulárna toxicita pozostávajúca z minimálnej degenerácie zárodočného epitelu, zvýšeného výskytu obrovských spermatíd, mierneho poklesu spermatíd v tubulárnom epiteli a poklesu hmotnosti semenníkov sa pozorovala u jedincov z vrhu divokého typu myší *rasH2*. Tieto zistenia sa vyskytli pri expozícii metyl-hydrogen-fumarátu, ktorá bola 15-násobne vyššia ako AUC pri MRHD diroximélium-fumarátu, čo naznačuje obmedzený význam pre ľudí pri terapeutickej dávke.

Genotoxicita

In vitro a *in vivo* štúdie s diroximélium-fumarátom neposkytli dôkaz o klinicky relevantnom genotoxickom potenciáli.

Karcinogenéza

Diroximélium-fumarát bol skúšaný biologickou skúškou na transgénnych *rasH2* myšiach a 2-ročnou biologickou skúškou na potkanoch. Diroximélium-fumarát nebol karcinogénny u transgénnych myší a samíc potkanov, ale zvýšil výskyt adenómov Leydigových buniek semenníkov pri dávke 150 mg/kg/deň u samcov potkanov (expozícia metyl-hydrogen-fumarátu bola približne 2x vyššia ako AUC pri MRHD). Význam týchto zistení pre riziko u ľudí nie je známy.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Diroximélium-fumarát nepoškodil samčiu ani samičiu fertilitu u potkanov pri expozícii metyl-hydrogen-fumarátu, ktorá bola približne 7-násobne vyššia ako AUC pri MRHD diroximélium-fumarátu.

U potkanov, ktorým sa diroximélium-fumarát podával perorálne počas obdobia organogenézy v dávkach 40, 100 a 400 mg/kg/deň, sa zistila nižšia telesná hmotnosť plodu a odchýlky v osifikácii kostry plodu pri maternálnej toxickej dávke diroximélium-fumarátu 400 mg/kg/deň. Expozícia pri NOAEL (najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok) bola približne 2-násobne vyššia ako AUC metyl-hydrogen-fumarátu pri MRHD diroximélium-fumarátu.

U králikov, ktorým sa diroximélium-fumarát podával perorálne počas organogenézy v dávkach 50, 150 a 350 mg/kg/deň, sa pozorovalo zvýšenie malformácií skeletu (anomália stavcových centier, výrazne zle zarovnané segmenty hrudnej kosti a anomália stavcov so súvisiacou anomáliou rebier) pri

dávke ≥ 150 mg/kg/deň. Pri dávke 350 mg/kg/deň došlo aj k zvýšeným odchýlkam skeletu, potratom, vyšším stratám po uhnízení oplodneného vajíčka a zodpovedajúcemu zníženiu životaschopnosti plodu, čo mohlo byť spojené s materskou toxicitou. Expozícia pri NOAEL bola približne 2-násobne vyššia ako AUC metyl-hydrogen-fumarátu pri MRHD diroximélium-fumarátu. Význam malformácií skeletu pre ľudí nie je v súčasnosti známy.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja sa gravidným potkanom podával diroximélium-fumarát v perorálnych dávkach 40, 100 alebo 400 mg/kg/deň počas gravidity až do pôrodu a laktácie, pričom došlo k zníženiu telesnej hmotnosti/prírastkom hmotnosti a konzumácii potravy u matky, čo bolo spojené s pozorovaním zníženej pôrodnej hmotnosti a telesnej hmotnosti/prírastkom hmotnosti u mláďat. Expozícia pri NOAEL bola približne 3-násobne vyššia ako AUC metyl-hydrogen-fumarátu pri MRHD diroximélium-fumarátu.

Toxicita u mladých zvierat

V štúdiu toxicity na mladých potkanoch sa diroximélium-fumarát podával perorálne od 25. postnatálneho dňa (PND) do 63. PND, čo zodpovedá približne 2 – 3 rokom života, až do puberty u ľudí. Okrem toxicity cieľových orgánov v obličkách a v bezžľazovej časti žalúdka sa pozorovali nežiaduce účinky na kosti vrátane zníženia veľkosti, hmotnosti a hustoty stehennej kosti a zmien geometrie kostí. Vzťah účinkov na kosti k zníženej telesnej hmotnosti je možný, ale nemožno vylúčiť ani zapojenie priameho účinku. Expozícia pri NOAEL bola približne 1,4-násobne vyššia ako AUC metyl-hydrogen-fumarátu pri MRHD diroximélium-fumarátu u dospelých pacientov. Nálezy na kostiach majú malý význam pre dospelých pacientov. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1 : 1) typu A
krospondón typu A
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
trietyl-citrát
mastenec
steárat horečnatý

Obal kapsuly

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
chlorid draselný
karagénan

Potlač kapsuly (čierny atrament)

šlak
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

32 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z HDPE s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a silikagélovým vysúšadlom.

Veľkosť balenia:

Balenia po 120 (1 fľaša) alebo 360 (3 fľaše) gastrorezistentných tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. november 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Vumerity 231 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
diroximélium-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 231 mg diroximélium-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
360 tvrdých gastrorezistentných kapsúl (3 x 120)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Nedrvte ani nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1585/001 120 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
EU/1/21/1585/002 360 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vumerity

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Vumerity 231 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
diroximélium-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 231 mg diroximélium-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Nedrvte ani nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehltajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1585/001 120 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
EU/1/21/1585/002 360 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vumerity 231 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly diroximélium-fumarát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vumerity a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vumerity
3. Ako užívať Vumerity
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vumerity
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vumerity a na čo sa používa

Čo je Vumerity

Vumerity obsahuje liečivo diroximélium-fumarát.

Na čo sa Vumerity používa

Vumerity sa používa na liečbu relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy (sclerosis multiplex, SM) u dospelých pacientov.

SM je dlhodobé ochorenie, pri ktorom imunitný systém (prirodzená obrana tela) nefunguje správne a útočí na časti centrálného nervového systému (mozog, miechu a zrkový nerv v oku), čím spôsobuje zápal poškodzujúci nervy a izoláciu okolo nich. Relaps-remitujúca SM je charakterizovaná opakovanými atakmi (relapsmi) na nervový systém. Príznaky sú u jednotlivých pacientov rôzne, ale k typickým príznakom patria ťažkosti s chôdzou, pocit straty rovnováhy a ťažkosti s videním (napr. rozmazané alebo dvojité videnie). Tieto príznaky môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávajúť.

Ako Vumerity pôsobí

Liek Vumerity pravdepodobne pôsobí tak, že zvyšuje pôsobenie bielkoviny nazývanej „Nrf2“, ktorá reguluje niektoré gény tvoriace „antioxidanty“, ktoré sa podieľajú na ochrane buniek pred poškodením. To pomáha riadiť činnosť imunitného systému a znižovať poškodenie mozgu a miechy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vumerity

Neužívajte Vumerity

- **ak ste alergický na diroximélium-fumarát, príbuzné látky (nazývané fumaráty alebo estery kyseliny fumarovej)** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **ak u vás existuje podozrenie, že máte zriedkavé infekčné ochorenie mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) alebo ak vám bola PML potvrdená.**

Upozornenia a opatrenia

Vumerity môže ovplyvniť **počet bielych krviniek**, vaše **obličky** a **pečeň**. Skôr, ako začnete užívať Vumerity, váš lekár vám vyšetří krv kvôli zisteniu počtu bielych krviniek a skontroluje vám funkciu obličiek a pečene. Tieto vyšetrenia vám bude váš lekár robiť pravidelne počas liečby. Ak vám počet bielych krviniek počas liečby klesá, váš lekár môže zvážiť ďalšie vyšetrenia alebo prerušiť vašu liečbu.

Ak ste presvedčení, že sa u vás roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje (napríklad slabosť alebo zmeny videnia), alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite sa poraďte s lekárom, pretože to môžu byť príznaky zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je vážne ochorenie, ktoré môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť. Prečítajte si informácie o „PML a znížení počtu lymfocytov“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať Vumerity, ak máte:

- závažnú **infekciu** (napr. zápal pľúc),
- ťažké ochorenie **obličiek**,
- ťažké ochorenie **pečene**,
- ochorenie **žalúdka** alebo **čriev**.

Častým vedľajším účinkom je sčervenanie (sčervenanie v tvári alebo na tele). Závažné sčervenanie s ďalšími príznakmi môže byť znakom závažnej alergickej reakcie a bolo pozorované u malého počtu pacientov – pozri „Závažné alergické reakcie“ v časti 4 tejto písomnej informácie. Ak vám sčervenanie spôsobuje problémy, obráťte sa na svojho lekára, ktorý vám môže dať liek na liečbu sčervenania.

Vumerity môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Musíte vedieť o všetkých dôležitých prejavoch a príznakoch, ktoré si treba všímať počas užívania Vumerity. Prečítajte si informácie o „Závažných alergických reakciách“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Pri liečbe liekom Vumerity sa môže vyskytnúť pásový opar (*herpes zoster*). V niektorých prípadoch sa vyskytli závažné komplikácie. Ak máte podozrenie, že máte akékoľvek príznaky pásového oparu, okamžite o tom **informujte svojho lekára**. Tieto príznaky sú uvedené v časti 4 tejto písomnej informácie.

V prípade lieku obsahujúceho príbuzné liečivá (dimetyl-fumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej) bola hlásená zriedkavá, ale závažná porucha funkcie obličiek (Fanconiho syndróm). Ak spozorujete, že viac močíte, máte veľký smäd a pijete viac ako zvyčajne, alebo ak sa vám zdá, že máte slabé svaly, zlomíte si kosť alebo máte bolesti, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi, aby bolo možné vykonať dôkladnejšie vyšetrenie.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom a dospievajúcim, pretože skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou

Vumerity v tejto populácii sú obmedzené.

Iné lieky a Vumerity

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**,

najmä:

- lieky, ktoré obsahujú **estery kyseliny fumarovej** (fumaráty),
- **lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém tela vrátane chemoterapie, imunosupresív alebo iných liekov používaných na liečbu SM,**
- **lieky, ktoré ovplyvňujú obličky vrátane** niektorých **antibiotík** (ako sú *aminoglykozidy* používané na liečbu infekcií), „**tablety na odvodnenie**“ (*diuretiká*), **niektoré druhy liekov proti bolesti** (napr. ibuprofén a iné podobné protizápalové lieky vrátane liekov zakúpených bez lekárskeho predpisu) a lieky obsahujúce **lítium**.
- pri užívaní Vumerity spolu s niektorými typmi očkovacích látok (*živé očkovacie látky*) môžete dostať infekciu, a preto je potrebné sa tomu vyhnúť. Váš lekár vám poradí, či sa majú podať iné typy očkovacích látok (*neživé očkovacie látky*).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, neužívajte Vumerity, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom, pretože Vumerity môže mať škodlivý účinok na vaše nenarodené dieťa. Ak môžete otehotnieť, máte používať spoľahlivú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či diroximélium-fumarát alebo jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte zastaviť dojčenie alebo prestať užívať Vumerity. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Vumerity ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Vumerity

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 231 mg (jedna kapsula) dvakrát denne.
Túto začiatkovú dávku užívajte prvých 7 dní, potom prejdite na udržiavaciu dávku.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná udržiavacia dávka je 462 mg (dve kapsuly) dvakrát denne.

Vumerity je na perorálne použitie.

Kapsulu prehltnite celú s vodou. Obsah kapsuly nedrvtite, nežujte ani nesypťte na jedlo, môže to zhoršiť

niektoré vedľajšie účinky.

Vumerity môžete užívať s jedlom alebo na prázdny žalúdok. Ak máte vedľajšie účinky, ako je sčervenanie alebo žalúdočné problémy, užívanie lieku s jedlom môže tieto príznaky zmierniť.

Ak užijete viac Vumerity, ako máte

Ak ste užili príliš veľa kapsúl, **ihneď kontaktujte svojho lekára**. Môžu sa u vás prejavovať vedľajšie účinky, ktoré sú podobné vedľajším účinkom uvedeným nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť Vumerity

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostávajú aspoň 4 hodiny, vynechanú dávku môžete užiť. Inak vynechanú dávku preskočte a ďalšiu plánovanú dávku užite v bežnom čase.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

PML a zníženie počtu lymfocytov

Frekvencia (častosť) výskytu PML sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa).

Vumerity môže znižovať počet lymfocytov (druh bielych krviniek). Nízky počet bielych krviniek môže mať za následok zvýšené riziko infekcie vrátane rizika zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť. PML sa vyskytla po 1 až 5 rokoch liečby príbuzným liekom dimetyl-fumarátom, váš lekár má preto počas liečby pokračovať v sledovaní vašich bielych krviniek a vy máte naďalej sledovať akékoľvek možné príznaky PML, ako je uvedené nižšie. Riziko PML môže byť vyššie, ak ste predtým užívali liek, ktorý potláča imunitný systém vášho tela.

Príznaky PML sa môžu podobáť relapsu SM. Príznaky môžu zahŕňať novú alebo zhoršenú slabosť na jednej strane tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti alebo zmätenosť, alebo zmeny osobnosti alebo problémy s rečou a komunikáciou trvajúce dlhšie ako niekoľko dní.

Preto je veľmi dôležité, aby ste sa čo najskôr obrátili na svojho lekára, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom Vumerity. O svojej liečbe povedzte aj svojmu partnerovi alebo opatrovateľom. Môžu sa rozvinúť príznaky, ktoré si vy sami nevšimnete.

→ **Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov.**

Závažné alergické reakcie

Častosť výskytu závažných alergických reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa).

Sčervenanie je veľmi častý vedľajší účinok. Ak však sčervenanie sprevádza červená vyrážka alebo žihľavka a objavia sa u vás niektoré z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka (*angioedém*),

- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (*dyspnoe, hypoxia*),
- závraty alebo strata vedomia (*hypotenzia*),

môže ísť o závažnú alergickú reakciu (*anafylaxia*).

→ **Prestaňte užívať Vumerity a ihneď kontaktujte lekára.**

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie v tvári alebo na tele, pocit tepla, horúčavy, pálenia alebo svrbenia (*návaly tepla*),
- riedka stolica (*hnačka*),
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče.

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť vo výsledkoch vyšetrení krvi alebo moču

- počas užívania lieku Vumerity sa pri vyšetrení moču veľmi často zistia látky nazývané ketóny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele,
- nízka hladina bielych krviniek (*lymfopénia, leukopénia*) v krvi. Znížený počet bielych krviniek znamená, že vaše telo je menej schopné bojovať s infekciou. Ak máte závažnú infekciu (napríklad zápal pľúc), ihneď informujte svojho lekára.

Porad'te sa so svojim lekárom, ako zvládať tieto vedľajšie účinky. Váš lekár vám môže znížiť dávku. Neznižujte si dávku, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zápal sliznice čreva (*gastroenteritída*),
- nevoľnosť (*vracanie*),
- porucha trávenia (*dyspepsia*),
- zápal sliznice žalúdka (*gastritída*),
- problémy s tráviacim traktom (*gastrointestinálna porucha*),
- poruchy trávenia,
- pocit pálenia,
- návaly tepla, pocit tepla,
- svrbenie kože (*pruritus*),
- vyrážka,
- ružové alebo červené škvrny na koži (*erytém*),
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť vo výsledkoch vyšetrení krvi alebo moču

- bielkoviny (*albumín*) v moči (*proteinúria*),
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (*ALT, AST*) v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie (*hypersenzitivita*),
- zníženie počtu krvných doštičiek.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- poškodenie pečene vyvolané liekom a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov zistené z vyšetrení krvi (*ALT alebo AST v kombinácii s bilirubínom*).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- pásový opar (*herpes zoster*) s príznakmi, ako sú pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože zvyčajne na jednej strane hornej časti tela alebo tváre, a ďalšími príznakmi, ako je horúčka

- a slabosť v začiatkových štádiách infekcie, po ktorých nasleduje znížená citlivosť, svrbenie alebo červené škvrny so silnou bolesťou,
- nádcha (*rinorea*).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vumerity

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vumerity obsahuje

Liečivo je diroximélium-fumarát.

Jedna kapsula obsahuje 231 mg diroximélium-fumarátu.

Ďalšie zložky sú: obsah kapsuly: kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1) typu A; krospovidón typu A; mikrokryštalická celulóza; bezvodý koloidný oxid kremičitý; trietyl-citrát; mastenec; stearan horečnatý; obal kapsuly: hypromelóza; oxid titaničitý (E171); chlorid draselný; karagénan; potlač kapsuly: čierny oxid železitý (E172), šelak, hydroxid draselný.

Ako vyzerá Vumerity a obsah balenia

Vumerity 231 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú biele s čiernym nápisom „DRF 231 mg“.

Vumerity je k dispozícii v baleniach obsahujúcich 120 alebo 360 (3 x 120) kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

ЕВОФАРМА ЕООД

Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.