

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vumerity 231 mg kapsułki dojelitowe, twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka dojelitowa, twarda

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

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

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

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

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

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Podejrzanie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

### Badania krwi/analizy laboratoryjne

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia produktem

Vumerity, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

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

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

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

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

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

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

#### Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

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

#### Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała

umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią.

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

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

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

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

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

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

#### Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

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

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

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

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

### Ciężkie zaburzenia czynności nerek

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

### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

### Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

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

### Nagłe zaczerwienienie skóry

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

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

### Reakcje anafilaktyczne

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

### Zakażenia

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

Fumaran diroksymelu wykazuje właściwości immunomodulacyjne (patrz punkt 5.1).

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

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

### Zakażenia półpaścem

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

### Rozpoczęcie leczenia

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

### Zespół Fanconiego

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

Produktu Vumerity nie należy podawać jednocześnie z fumaranem dimetylu.

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

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

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

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

## Karmienie piersią

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

## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów (SOC). Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Kategoria częstości</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) <sup>1</sup>	Nieznaną
	Półpasiec <sup>1</sup>	Nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia <sup>1,2</sup>	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Nieznana
	Duszność	Nieznana
	Hipoksja	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze	Nieznana
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry <sup>1</sup>	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wodnisty z nosa	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Ból w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <sup>1</sup>	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej <sup>1</sup>	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
	Łysienie	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albumin w moczu	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

<sup>1</sup> Szczegółowe informacje podane są w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nagłe zaczerwienienie skóry*

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

postaci uogólnionego rumienia, wysypki i(lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

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

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

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

#### *Czynność wątroby*

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

#### *Limfopenia*

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

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

u 1 pacjenta leczonego fumaranem dimetylu. Takiej wartości nie zaobserwowano u żadnego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

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

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

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

#### *Zakażenia, w tym PML i zakażenia oportunistyczne*

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

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

Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu, jak i fumaranu diroksymelu. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią, leczonych fumaranem dimetylu. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowała u pacjentów w wieku  $>50$  lat.

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

## *Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych*

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

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

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

## Dzieci i młodzież

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu diroksymelu w SM nie jest w pełni poznany. Fumaran diroksymelu działa za pośrednictwem głównego metabolitu, fumaranu monometylu. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu monometylu wynika, przynajmniej częściowo, z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nr $\beta$ 2 [ang.

(erythroid derived 2) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2.

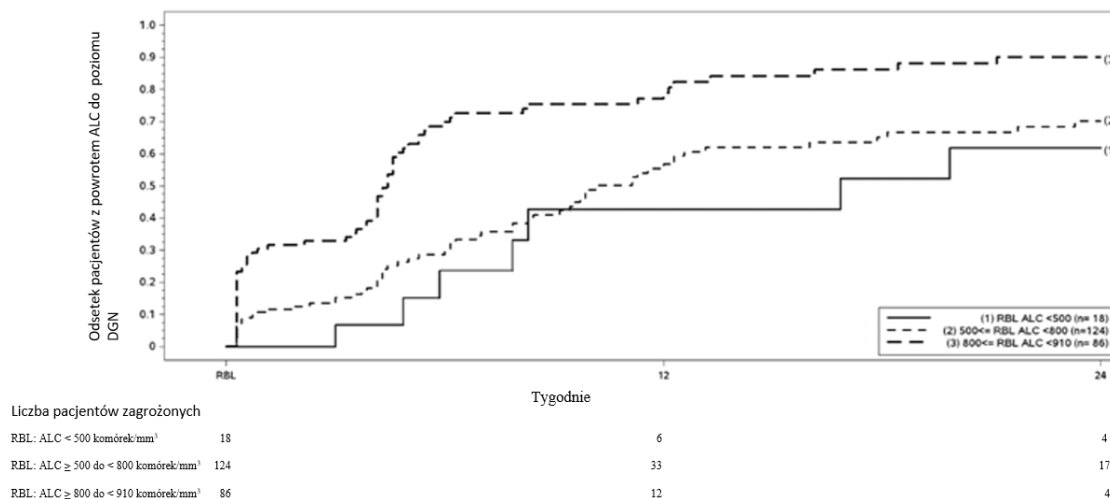
## Działanie farmakodynamiczne

### *Działanie na układ odpornościowy*

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

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

**Ryc. 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości  $\geq 910 \text{ komórek/mm}^3$  DGN wobec wartości w punkcie wyjściowym RBL**



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

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

<sup>a</sup> Pacjenci z ALC <910 i  $\geq 800$  komórek/mm<sup>3</sup> w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

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

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

<sup>a</sup> Pacjenci z ALC <800 i  $\geq 500$  komórek/mm<sup>3</sup> w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

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

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

<sup>a</sup> Pacjenci z ALC <500 komórek/mm<sup>3</sup> w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

#### *Badania kliniczne z wykorzystaniem fumaranu dimetylu*

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

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

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

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

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Octan glatirameru
<b>Kliniczne punkty końcowe<sup>a</sup></b>					
Liczba pacjentów	408	410	363	359	350
Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Częstość względna (95% CI-przedział ufności)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Odsetek nawrotów	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Octan glatirameru
<b>Punkty końcowe MRI<sup>b</sup></b>					
Liczba pacjentów	165	152	144	147	161
Średnia (mediana) liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Średnia częstość zmian (95% CI-przedział ufności)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Średnia (mediana) liczba zmian Gd po 2 latach	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Iloraz szans (95% CI-przedział ufności)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Średnia (mediana) liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Średnia częstość zmian (95% CI-przedział ufności)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT; <sup>b</sup>Do celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI

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

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

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

W badaniu ENDORSE u większości pacjentów (>75%) nie stwierdzono potwierdzonej progresji niepełnosprawności (mierzonej jako utrzymująca się 6-miesięczna progresja niepełnosprawności). Zbiorcze wyniki ze wszystkich trzech badań wykazały, że u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano spójne i niskie odsetki potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy niewielkim wzroście średnich ocen w skali EDSS w ramach badania ENDORSE. Oceny MRI (do 6 lat, w tym 752 pacjentów, którzy byli wcześniej w kohorcie MRI w badaniach DEFINE oraz



CONFIRM) wykazywały, że większość pacjentów (ok. 90%) nie miało zmian wzmacniających się po podaniu Gd. W ciągu 6 lat, roczna skorygowana średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych i nowych zmian w obrazach T1-zależnych pozostawała mała.

Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą:

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

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

#### *Badania kliniczne z zastosowaniem produktu Vumerity*

Tolerancję fumaranu diroksymelu ze strony układu pokarmowego oceniano w wielośrodkowym badaniu fazy III z randomizacją (EVOLVE-MS-2) z udziałem 504 dorosłych pacjentów z RRMS. Badanie obejmowało 5-tygodniowy okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach leczenia. Pacjenci przeszli 1-tygodniowy okres dostosowania dawki i zostali randomizowani (1:1) do grupy otrzymującej fumaran diroksymelu w dawce 462 mg dwa razy na dobę (n=253) lub fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę (n=251). Mediana cech wyjściowych pacjentów przedstawiała się następująco: wiek 44 lata, czas trwania choroby 6,0 lat, ocena w skali EDSS 2,5. W tym badaniu tolerancję ze strony układu pokarmowego badano z wykorzystaniem skali *IGISIS* (Indywidualnej Skali Objawów i Wpływu na Układ Pokarmowy, ang. *Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS*), według której oceniano częstość występowania, nasilenie, początek, czas trwania oraz wpływ na ogólne funkcjonowanie pacjenta pięciu poszczególnych objawów ze strony układu pokarmowego: nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu, bólu w podbrzuszu oraz biegunki.

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

#### Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu Vumerity u dzieci ani u młodzieży.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

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

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

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

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

### Liniowość

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

### Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

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

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### *Rasa i pochodzenie etniczne*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksykologia

Obserwowane u szczurów i małp działanie nefrotoksyczne obejmowało zwyrodnienie/martwicę kanalików z regeneracją, rozrost kanalików i(lub) włóknienie śródmiąższowe, zwiększoną masę nerek

oraz zmiany parametrów patologii klinicznej (objętość moczu, ciężar właściwy oraz biomarkery uszkodzenia nerek). W badaniach toksyczności przewlekłej, niekorzystne zmiany nefrologiczne następowały dla ekspozycji na fumaran monometylu równej AUC po maksymalnej dawce fumaranu diroksymelu zalecanej u ludzi (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*).

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

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

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

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

### Genotoksyczność

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

### Działanie rakotwórcze

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

### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

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

U szczurów, którym podawano doustnie fumaran diroksymelu w okresie organogenezy w dawkach wynoszących 40, 100 i 400 mg/kg mc./dobę, zaobserwowano mniejszą masę urodzeniową płodu oraz zmiany osyfikacji szkieletu płodu po toksycznych dla matki dawkach fumaranu diroksymelu równych

400 mg/kg mc./dobę. Ekspozycja na najwyższym poziomie bez obserwowanego działania toksycznego (NOAEL, ang. *no-observed-adverse-effect level*) stanowiła około 2-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu.

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

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

#### Toksyczność u młodych zwierząt

W badaniu toksyczności u młodych szczurów fumaran diroksymelu podawano doustnie od 25. do 63. dnia po urodzeniu (ang. *postnatal day*, PND), co stanowi odpowiednik ok. 2–3 lat do wieku dojrzewania u ludzi. Oprócz działań toksycznych w narządach docelowych, w nerkach i dnie żołądka, obserwowano wpływ na kości, w tym zmniejszenie wielkości, masy i gęstości kości udowej oraz zmiany w geometrii kości. Związek wpływu na kości z mniejszą masą ciała jest możliwy, jednak nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu. Ekspozycja na poziomie NOAEL stanowiła około 1,4-krotność ekspozycji (AUC) na fumaran monometylu przy MRDH fumaranu diroksymelu dla dorosłych pacjentów. Zmiany kostne mają ograniczone znaczenie w odniesieniu do dorosłych pacjentów. Znaczenie w odniesieniu do dzieci i młodzieży nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

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

#### Otoczka kapsułki

Hypromeloz  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Potasu chlorek  
Karagenian

Nadruk kapsułki (czarny tusz)

Szelak  
Potasu wodorotlenek  
Żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Wielkość opakowania:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2022

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