

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Tecfidera 120mg tobolka

Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Tecfidera 240mg tobolka

Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tecfidera 120mg tobolka

Zeleno-bílá enterosolventní tvrdá tobolka s označením 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240mg tobolka

Zelená enterosolventní tvrdá tobolka s označením 'BG-12 240 mg'.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Tecfidera je indikována k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (důležité informace týkající se skupin populace, pro které byla stanovena účinnost, jsou uvedeny v bodě 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou tohoto onemocnění.

#### Dávkování

Počáteční dávka je 120 mg dvakrát denně. Po 7 dnech se dávka zvýší na doporučenou dávku 240 mg dvakrát denně.

Dočasné snížení dávky na 120 mg dvakrát denně může omezit výskyt zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků. Do jednoho měsíce má dojít k zvýšení dávky na doporučených 240 mg dvakrát denně.

Tecfidera se doporučuje podávat s jídlem (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých dochází ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům či zrudnutí (návalům horka), může podávání přípravku Tecfidera s jídlem zlepšit snášenlivost (viz bod 4.4, 4.5 a 4.8).

## *Starší pacienti*

Klinické studie přípravku Tecfidera zahrnovaly pouze omezený počet pacientů ve věku 55 let a starších, přičemž nebyl zahrnut dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možné stanovit, zda reagují odlišně než mladší pacienti (viz bod 5.2). Vzhledem k charakteru působení léčivé látky neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

## *Porucha funkce ledvin a jater*

Tecfidera nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater. Na základě výsledků farmakologických klinických studií není nutno upravovat dávkování (viz bod 5.2). Při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či jater je nicméně nutno postupovat obezřetně (viz bod 4.4).

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera u dětí a dospívajících ve věku 10 až 18 let nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Použití přípravku Tecfidera není relevantní u dětí mladších 10 let s indikací relabující-remitující roztroušené sklerózy.

## Způsob podání

K perorálnímu podání.

Tobolka nebo její obsah se nesmí drtit, dělit, rozpouštět, cucat ani žvýkat, protože acidorezistentní obal mikrotablet brání dráždivým účinkům na střevní stěnu.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Krevní/laboratorní testy

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

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

U pacientů léčených přípravkem Tecfidera může dojít k rozvoji závažné dlouhotrvající lymfopenie (viz bod 4.8). Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet bílých krvinek, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat obezřetně. Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera se musí provést aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů. Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby přípravkem Tecfidera třeba důkladně zvážit možné příčiny.

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

U pacientů, kteří mají méně než  $<0,5 \times 10^9$  lymfocytů/l po dobu delší než 6 měsíců, zvažte přerušení léčby přípravkem Tecfidera. S pacienty je třeba v kontextu ostatních dostupných terapeutických možností prodiskutovat poměr přínosů a rizik spojených s léčbou. V rámci tohoto přehodnocení léčby je možné zvážit i klinické faktory a výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření. U pacientů, u nichž bude léčba pokračovat i přes přetrvávající počet lymfocytů  $<0,5 \times 10^9$ /l, je třeba zvýšené ostražitosti (viz také sekce o PML). Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty. Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu přípravkem Tecfidera či nikoli.

U pacientů, kteří mají počet lymfocytů  $\geq 0,5 \times 10^9$ /l a  $<0,8 \times 10^9$ /l po dobu delší než šest měsíců, zhodnoťte poměr přínosů a rizik.

### Vyšetření pomocí MR

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

### Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

Případy PML se u pacientů léčených přípravkem Tecfidera a jinými přípravky obsahujícími fumaráty objevily v případě středně závažné až závažné dlouhotrvající lymfopenie. PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být smrtelná nebo vést k vážnému postižení. PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Jestliže je proveden test na přítomnost JCV, je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost testů na protilátky proti JCV ještě nebyl u pacientů léčených přípravkem Tecfidera zkoumán. Je třeba též přihlídnout ke skutečnosti, že negativní test na protilátky proti JCV (za předpokladu normálního počtu lymfocytů) nevylučuje možnost následné infekce JCV.

Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML přerušte užívání přípravku Tecfidera a proveďte příslušná diagnostická vyšetření. Příznaky PML mohou být podobné relapsu roztroušené sklerózy. Typické příznaky související s PML jsou různorodé, rozvíjejí se po dobu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla, nemotornost končetin, poruchy zraku a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.

### Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost přípravku Tecfidera u pacientů přecházejících z jiných léčbu modifikujících terapií na přípravek Tecfidera. Dopad předchozí imunosupresivní terapie na rozvoj PML u pacientů léčených přípravkem Tecfidera není znám. Při přechodu pacientů z jiné léčbu modifikující terapie na přípravek Tecfidera musí být brán v potaz poločas a mechanismus účinku jiné terapie, aby se předešlo aditivnímu účinku na imunitní systém a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS.

Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera a pravidelně během léčby je doporučeno provádět celkový krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Léčba přípravkem Tecfidera může být zahájena ihned po vysazení interferonu nebo glatiramer-acetátu.

### Závažné poruchy funkce ledvin a jater

Tecfidera nebyla hodnocena u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat obezřetně (viz bod 4.2).

## Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

Tecfidera nebyla hodnocena u pacientů se závažným aktivním gastrointestinálním onemocněním, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat obezřetně.

## Zrudnutí (návaly horka)

V klinických studiích uvádělo 34 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera, že pociťují návaly horka. Většina pacientů, kteří návaly horka pociťovali, uváděla, že návaly jsou mírného nebo středně závažného charakteru.

V klinických studiích uváděli tři pacienti z celkového počtu 2 560 pacientů léčených přípravkem Tecfidera, že pociťují závažné návaly horka, které pravděpodobně představují hypersensitivní či anafylaktoidní reakci. Tyto příhody nebyly život ohrožující, ale měly za následek hospitalizaci. Lékaři i pacienti by si měli být v případně závažných návalů horka této možnosti vědomi (viz bod 4.2, 4.5 a 4.8).

## Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze III byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených přípravkem Tecfidera podobný jako v placebové skupině. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů s počtem lymfocytů  $<0,8 \times 10^9/l$  nebo  $<0,5 \times 10^9/l$ . Během léčby přípravkem Tecfidera klesl v placebem kontrolovaných RS studiích průměrný počet lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě a pak se ustálil (viz bod 4.8). Průměrný počet lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počet lymfocytů  $<0,5 \times 10^9/l$  byl pozorován u  $<1$  % pacientů léčených placebem a 6 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. V klinických studiích (kontrolovaných i nekontrolovaných) mělo 9 % pacientů počet lymfocytů  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  a  $<0,8 \times 10^9/l$  po dobu alespoň šesti měsíců. U 2 % pacientů byl počet lymfocytů  $<0,5 \times 10^9/l$  po dobu alespoň šesti měsíců. S pokračující terapií zůstal u většiny těchto pacientů počet lymfocytů  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Pokud terapie pokračuje při středně závažné až závažné, dlouhotrvající lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (další podrobnosti naleznete výše v bodě PML).

Pokud u pacienta dojde k výskytu závažné infekce, měl by lékař zvážit přerušování léčby přípravkem Tecfidera a před obnovením léčby opětovně zvážit možné přínosy i rizika. Pacienti léčení přípravkem Tecfidera by měli být poučeni, že symptomy infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnou infekcí by nemělo dojít k obnovení léčby přípravkem Tecfidera, dokud se infekce nevyléčí.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Tecfidera nebyla hodnocena v kombinaci s protinádorovou či imunosupresivní léčbou, a proto je při souběžném podávání nutno postupovat obezřetně. V klinických studiích roztroušené sklerózy nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobě nasazenými nitrožilními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

Očkování během léčby přípravkem Tecfidera nebylo hodnoceno. Není známo, zda léčba přípravkem Tecfidera vede ke snížení účinnosti některých vakcín. Živé vakcíny mohou zvýšit riziko klinické infekce a pacientům léčeným přípravkem Tecfidera by měly být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převyšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

Během léčby přípravkem Tecfidera se nedoporučuje souběžně užívat jiné deriváty (topické či systémové) kyseliny fumarové.

Než se dimethyl-fumarát v lidském těle dostane do krevního oběhu, dochází k jeho rozsáhlé metabolizaci esterázami. K další metabolizaci dochází v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Studie CYP inhibice *in vitro*, indukční studie, studie P-glykoproteinu ani studie proteinové vazby dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu (primárního

metabolitu dimethyl-fumarátu) nezjistily potenciální rizika vzájemného působení jednotlivých léčivých přípravků.

Léčivé přípravky běžně podávané pacientům s roztroušenou sklerózou, intramuskulární interferon beta-1a a glatiramer-acetát, byly klinicky zkoušeny pro zjištění potenciální interakce s dimethyl-fumarátem. Změna farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu zjištěna nebyla.

Podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez acidorezistentního potahu 30 minut před podáním přípravku Tecfidera po dobu 4 dní nevedlo ve skupině zdravých dobrovolníků ke změně farmakokinetického profilu přípravku Tecfidera a snížilo výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka). Nicméně dlouhodobé užívání kyseliny acetylsalicylové se k léčbě zrudnutí nedoporučuje. Před souběžným podáváním s přípravkem Tecfidera je nutno zvážit potenciální rizika plynoucí z léčby kyselinou acetylsalicylovou. (viz bod 4.2, 4.4 a 4.8).

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

Při konzumaci středně velkého množství alkoholu nebyly účinky přípravku Tecfidera změněny a nebyl zjištěn zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Konzumace velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30% alkoholu) může vést k rychlejšímu rozpouštění přípravku Tecfidera a tudíž ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Indukční studie CYP *in vitro* neprokázaly vzájemné působení přípravku Tecfidera a perorálních antikoncepčních přípravků. Souběžné podávání přípravku Tecfidera s kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkem (norgestimát a ethinylestradiol) v *in vivo* studii nevyvolalo žádné významné změny v expozici perorálního antikoncepčního přípravku. Studie interakcí s perorálními antikoncepčními přípravky obsahujícími jiné gestageny nebyly provedeny, avšak nepředpokládá se, že by přípravek Tecfidera měl vliv na jejich expozici.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

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

#### Kojení

Není známo, zda se dimethyl-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka u člověka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Tecfidera. Je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě ve srovnání s přínosem léčby pro ženu.

#### Fertilita

Údaje o účincích přípravku Tecfidera na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje z předklinických studií nenaznačují, že by dimethyl-fumarát snižoval fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků přípravku Tecfidera na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence  $\geq 10\%$ ) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera byly zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příhody (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha, bolest v horní části břicha). Zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příznaky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, kteří zrudnutí a gastrointestinální příznaky pocítují, tyto příznaky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby přípravkem Tecfidera. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby přípravkem Tecfidera (incidence  $> 1\%$ ) byly zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální příhody (4 %).

V klinických studiích kontrolovaných placebem stejně jako nekontrolovaných studiích bylo sledováno celkem 2 468 pacientů, kterým byl podáván přípravek Tecfidera. Doba sledování činila až 4 roky, přičemž souhrnná doba expozice byla ekvivalentní délce 3 588 pacientoroků. Přibližně 1 056 pacientům byl přípravek Tecfidera podáván po dobu delší než 2 roky. Výsledky nekontrolovaných klinických studií odpovídají výsledkům klinických studií kontrolovaných placebem.

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly častěji hlášeny pacienty léčenými přípravkem Tecfidera vs. placebo, jsou uvedeny v tabulce níže. Tyto údaje pochází ze dvou pivotních, placebem kontrolovaných dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studií fáze III, hodnotících na 1 529 pacientů léčených přípravkem Tecfidera po dobu 24 měsíců s celkovou dobou expozice 2 371 pacientoroků (viz bod 5.1). Frekvence uvedené v tabulce vycházejí z počtu 769 pacientů, kterým byl podáván přípravek Tecfidera v dávce 240 mg dvakrát denně a 771 pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvenční kategorie</b>
Infekce a infestace	Gastroenteritida	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) <sup>1</sup>	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie	Časté
	Leukopenie	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka)	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Gastritida	Časté
	Gastrointestinální porucha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté
	Poškození jater indukované lékem	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Ketony naměřené v moči	Velmi časté
	Přítomnost albuminu v moči	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky sledované pouze v období po uvedení přípravku na trh

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Zrudnutí (návaly horka)*

V placebem kontrolovaných studiích došlo ke zvýšení incidence zrudnutí (34 % vs. 4 %) a návalů horka (7 % vs. 2 %) ve skupině pacientů, kterým byl podáván přípravek Tecfidera, oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Zrudnutí je většinou popisováno jako zčervenání nebo nával horka, ale může zahrnovat i další příznaky (např. pocit tepla, červenání, svědění a pocit pálení). Příhody zrudnutí se častěji vyskytují v první fázi léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zaznamenány příhody zrudnutí, se tyto příhody mohou vyskytovat v průběhu celé léčby přípravkem Tecfidera. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírnějšího či středně závažného charakteru.

Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených přípravkem Tecfidera 3 % léčbu z důvodů zrudnutí přerušilo. Incidence závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným zarudnutím kůže (erytém), vyrážkou či pruritem se objevila u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera (viz bod 4.2, 4.4 a 4.5).



## *Gastrointestinální příhody*

Incidence gastrointestinálních příhod (např. průjem [14 % vs. 10 %], nauzea [12 % vs. 9 %], bolest v horní části břicha [10 % vs. 6 %], bolest břicha [9 % vs. 4 %], zvracení [8 % vs. 5 %] a dyspesie [5 % vs. 3 %]) byla ve skupině pacientů léčených přípravkem Tecfidera vyšší ve srovnání s placebovou skupinou. Gastrointestinální příhody se většinou začínají vyskytovat v první fázi léčby (typicky během prvního měsíce) a u pacientů vykazujících gastrointestinální příhody se tyto příhody mohou vyskytovat v průběhu celé léčby přípravkem Tecfidera. U většiny pacientů byly gastrointestinální příznaky mírného nebo středně závažného charakteru. Čtyři procenta (4 %) pacientů léčbu z důvodů gastrointestinálních příhod přerušilo. Incidence závažných gastrointestinálních příhod včetně gastroenteritidy a gastritidy byla prokázána u 1 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera (viz bod 4.2).

## *Funkce jater*

V placebem kontrolovaných studiích bylo zjištěno zvýšení jaterních transamináz. Většina pacientů, u kterých k takovému zvýšení došlo, vykazovala hodnoty odpovídající méně než 3násobku horní hranice normálních hodnot (ULN). Nárůst incidence zvýšení jaterních transamináz u pacientů při léčbě přípravkem Tecfidera ve srovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán většinou během prvních šesti měsíců léčby. Zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT) a aspartát-aminotransferázy (AST)  $\geq 3$ násobek ULN byla zaznamenána u 5 % a 2 % pacientů na placebo a u 6 % a 2 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. Přerušení z důvodu zvýšené jaterní transaminázy bylo  $< 1$  % bez rozdílu v obou skupinách. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin transamináz  $\geq 3$ násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu  $> 2$ násobek ULN.

V období po uvedení přípravku na trh byly po podání přípravku Tecfidera hlášeny případy zvýšení hladin jaterních enzymů a poškození jater indukovaného lékem (zvýšení hladin transamináz  $\geq 3$ násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu  $> 2$ násobek ULN), které ustoupily po přerušení léčby.

## *Renální příhody*

V placebem kontrolovaných studiích byl výskyt proteinurie vyšší u pacientů léčených přípravkem Tecfidera (9 %) ve srovnání s placebem (7 %). Celková incidence nežádoucích účinků na renální a močový systém byla obdobná u přípravku Tecfidera a u pacientů na placebo. Neobjevily se žádné případy závažného renálního selhání. Při vyšetření moči bylo prokázáno podobné procentuální množství pacientů s hodnotou bílkoviny v moči 1+ nebo více u pacientů léčených přípravkem Tecfidera (43 %) jako v placebové skupině (40 %). Ke zvyšování hodnoty proteinurie při opakovaném laboratorním vyšetření obvykle nedocházelo. U pacientů, kteří dostávali přípravek Tecfidera, bylo ve srovnání s pacienty na placebo pozorováno zvýšení hodnot odhadované glomerulární filtrace (eGFR), a to včetně těch, u nichž byla naměřena proteinurie ( $\geq 1+$ ) při dvou následujících vyšetřeních.

## *Hematologické vyšetření*

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů ( $> 98$  %) před zahájením léčby normální hodnoty lymfocytů. Při léčbě přípravkem Tecfidera klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$  byly prokázány u  $< 1$  % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. U jednoho pacienta léčeného přípravkem Tecfidera byl počet lymfocytů  $< 0,2 \times 10^9/l$ , kdežto u placebových pacientů se tato hodnota neobjevila. Výskyt infekcí (58 % vs. 60 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) byl obdobný u pacientů s placebem i pacientů léčených přípravkem Tecfidera. U pacientů s hodnotami lymfocytů  $< 0,8 \times 10^9/l$  nebo  $0,5 \times 10^9/l$  nebyl pozorován zvýšený výskyt infekcí ani závažných infekcí. PML se objevila v kontextu středně závažné až závažné, dlouhotrvající lymfopenie (viz bod 4.4). Během prvních 2 měsíců léčby se objevilo přechodné zvýšení průměrného počtu eozinofilů.

## *Laboratorní abnormality*

V placebem kontrolovaných studiích byla naměřena vyšší hodnota ketonů v moči (1+ nebo výše) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera (45 %) ve srovnání s placebovou skupinou (10 %).

Nepříznivé klinické projevy s tím související však v rámci studií nebyly pozorovány.

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

## Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Tecfidera u pediatrických pacientů ve věku do 18 let s roztroušenou sklerózou nebyla dosud stanovena. V malé, 24 týdnů trvající, otevřené, nekontrolované studii u pediatrických pacientů ve věku od 13 do 17 let s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; populace pro hodnocení bezpečnosti, n = 22) se bezpečnostní profil jevil být podobný profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Tecfidera. Příznaky popisované u těchto případů odpovídaly známému profilu nežádoucích účinků pro přípravek Tecfidera. Nejsou známy žádné terapeutické zásahy napomáhající eliminaci přípravku Tecfidera a není známo ani žádné antidotum. V případě předávkování se doporučuje zahájit symptomatickou podpůrnou léčbu dle klinické indikace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX09

#### Mechanismus účinku

Mechanismus terapeutického účinku dimethyl-fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou není plně objasněn. Předklinické studie ukazují, že farmakodynamické působení dimethyl-fumarátu je zřejmě primárně vyvoláno aktivací transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Dimethyl-fumarát prokazatelně u pacientů vyvolává up-regulaci Nrf2-dependentních antioxidantních genů (např. NAD(P)H dehydrogenáza, chinon 1; [NQO1]).

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na imunitní systém*

Přípravek Tecfidera prokázal v předklinických i klinických studiích své protizánětlivé a imunomodulační účinky. Dimethyl-fumarát a monomethyl-fumarát, což je primární metabolit dimethyl-fumarátu, významně potlačovaly aktivaci imunitních buněk a následné uvolňování

proinflamatorních cytokinů při odpovědi na zánětlivé podněty u předklinických modelů. V rámci klinických studií s pacienty s lupénkou ovlivňoval dimethyl-fumarát fenotypy lymfocytů pomocí down-regulace proinflamatorních skupin cytokinů ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ) a modulaci směrem k antiinflamatorním cytokinům ( $T_H2$ ). Dimethyl-fumarát má prokazatelně terapeutický účinek v mnohočetných modelech inflamatorního a neuroinflamatorního poškození. Ve studiích fáze III došlo při léčbě přípravkem Tecfidera ke snížení počtu lymfocytů v průměru přibližně o 30 % oproti výchozí hodnotě během prvního roku podávání s následným dosažením ustáleného stavu.

#### Účinky na kardiovaskulární systém

Ve studii hodnotící QTc interval nebyl při použití dávky 240 mg nebo 360 mg přípravku Tecfidera ve srovnání s použitím placebo interval QTc nijak změněn.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů trpících relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RRMS) byly provedeny dvě, 2 roky trvající, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie [Studie 1 (DEFINE) se 1 234 pacienty a Studie 2 (CONFIRM) se 1 417 pacienty]. Do studií nebyli zařazeni pacienti s progresivními formami onemocnění. Účinnost (viz níže uvedená tabulka) a bezpečnost byly prokázány u pacientů se skóre v rozsahu od 0 do 5 na Kurtzkeho Rozšířené škále míry postižení (Expanded Disability Status Scale, EDSS), kde došlo alespoň k 1 relapsu během období jednoho roku před randomizací nebo u těch, kteří měli v průběhu 6 týdnů od randomizace výsledek vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) potvrzující nejméně jednu gadolinium enhancující lézi (Gd+). Ve Studii 2 se zaslepeným hodnotitelem (tzn. lékař/zkoušející hodnotící odpověď na léčbu ve studii neví, jaká léčba byla použita) byl použit jako referenční komparátor glatiramer-acetát.

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

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

Ve srovnání s placebem měli pacienti léčení přípravkem Tecfidera klinicky a statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru (endpoint) ve Studii 1, což byl poměr pacientů s relapsem po dvou letech léčby. Ke zlepšení došlo i u primárního cílového parametru (endpoint) Studie 2, kterým byla hodnota roční frekvence relapsů po dvou letech léčby.

Roční frekvence relapsů při podávání glatiramer-acetátu ve srovnání s placebem byla 0,286 vs. 0,401 ve Studii 2, což odpovídá snížení o 29 % ( $p=0,013$ ). Tento údaj je ve shodě s registrační dokumentací přípravku glatiramer-acetátu.

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

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

<sup>a</sup>Všechny analýzy klinických cílových parametrů (endpointů) byly intent-to-treat (analýza podle původního léčebného záměru); <sup>b</sup>MRI analýza použila MRI kohortu

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

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

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

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

Pediatrická populace

Přípravek Tecfidera byl hodnocen v prospektivní, otevřené, nekontrolované studii prováděné u 22 pediatrických pacientů ve věku 13 až 17 let (4 pacienti ve věku  $\leq 14$  let) s RRMS. Pacientům byl podáván přípravek Tecfidera v dávce 120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů. Medián počtu nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí se změnil ze 2 v 8týdenním období před léčbou na 0 v posledních 8 týdnech léčby (medián změny -2,  $n = 16$ ). Tyto údaje je třeba brát v úvahu obezřetně, s ohledem na omezení designu studie (žádné kontrolní rameno, srovnání před dávkou *versus* po dávce) (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při perorálním podání přípravku Tecfidera (dimethyl-fumarát) dochází k jeho rychlé presystemické hydrolýze esterázami a je přeměněn na primární metabolit, monomethyl-fumarát, jež je také aktivní. Množství dimethyl-fumarátu po užití přípravku Tecfidera v plazmě nelze stanovit. Proto se všechny farmakokinetické analýzy týkající se dimethyl-fumarátu prováděly s plazmatickými koncentracemi monomethyl-fumarátu. Farmakokinetické údaje byly získány u pacientů s roztroušenou sklerózou a u zdravých dobrovolníků.

### Absorpce

Hodnota  $T_{max}$  u monomethyl-fumarátu je 2 až 2,5 hodiny. Protože enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Tecfidera obsahují mikrotablety s acidorezistentním obalem, absorpce přípravku začíná až ve chvíli, kdy opouští žaludek (obvykle méně než 1 hodina po podání). Po užití 240 mg dvakrát denně spolu s potravou byl medián nejvyšší koncentrace ( $C_{max}$ ) 1,72 mg/l a celková expozice (AUC) u pacientů s roztroušenou sklerózou byla 8,02 h.mg/l. Všeobecně platí, že hodnoty  $C_{max}$  a AUC se zvyšovaly přibližně proporčně podle dávkování přípravku ve studiích se stoupající použitou dávkou (120 mg až 360 mg). Pacientům s roztroušenou sklerózou se aplikovaly dvě dávky odpovídající 240 mg v intervalu 4 hodin jako součást dávkování třikrát denně. To vedlo k minimálnímu vzestupu expozice způsobující zvýšenou hodnotu mediánu  $C_{max}$  o 12 % ve srovnání s dávkováním dvakrát denně (1,72 mg/l dvakrát denně ve srovnání s 1,93 mg/l třikrát denně) bez jakýchkoli bezpečnostních rizik.

Potrava nemá žádný signifikantní vliv na expozici dimethyl-fumarátu. Přípravek Tecfidera se však doporučuje užívat s jídlem, neboť tím se zlepšuje tolerance z hlediska zrudnutí (návalů horka) nebo nežádoucích účinků na gastrointestinální systém (viz bod 4.2).

### Distribuce v organismu

Distribuční objem přípravku Tecfidera po perorálním podání dávky 240 mg se pohybuje mezi 60 l a 90 l. Monomethyl-fumarát se obvykle váže na humánní plazmatické proteiny v rozsahu 27 % až 40 %.

### Biotransformace

U člověka dochází k rozsáhlé metabolizaci dimethyl-fumarátu a pouze méně než 0,1 % podaného množství se vylučuje v nezměněné formě močí. Zpočátku dochází k metabolickému zpracování esterázami, které se hojně vyskytují v gastrointestinálním traktu, krvi a tkáních; pak teprve se látka dostává do krevního oběhu. Další metabolické kroky probíhají v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Studie s jednou dávkou  $^{14}C$ -dimethyl-fumarátu v množství 240 mg pomohla určit glukózu jako hlavní metabolit v lidské plazmě. Mezi další cirkulující metabolity patřila kyselina fumarová, kyselina citronová a monomethyl-fumarát. Metabolismus kyseliny fumarové postupuje přes cyklus kyseliny trikarboxylové a jako hlavní cesta vylučování se uplatňuje vydechování  $CO_2$ .

### Eliminace z organismu

Primární cestou eliminace dimethyl-fumarátu, zodpovědnou za vyloučení 60 % podané dávky, je exhalace  $CO_2$ . Sekundárními cestami vylučování jsou ledviny a stolice. Ty odpovídají za 15,5 %, respektive 0,9 % aplikované dávky.

Terminální poločas monomethyl-fumarátu je krátký (přibližně 1 hodina) a u většiny pacientů 24 hodin po podání není přítomno žádné množství monomethyl-fumarátu. K akumulaci základní látky přípravku nebo monomethyl-fumarátu nedochází ani při aplikaci většího množství dávek podle terapeutického plánu.

### Linearita

Expozice dimethyl-fumarátu se zvyšuje přibližně proporčně vzhledem k podané dávce při jednorázové i opakované aplikaci ve studovaném dávkovacím rozpětí 120 mg až 360 mg.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Na základě výsledků analýzy rozptylu (ANOVA) lze uvést, že tělesná hmotnost je základní proměnná ve vztahu k expozici (zjištěné podle  $C_{\max}$  a AUC) u pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy, avšak neovlivňuje parametry bezpečnosti a účinnosti sledované v klinických studiích.

Pohlaví a věk neměly žádný klinický význam na farmakokinetiku dimethyl-fumarátu. Farmakokinetika nebyla hodnocena u pacientů ve věku 65 let a starších.

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetický profil přípravku Tecfidera v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RRMS (n = 21).

Farmakokinetika přípravku Tecfidera u těchto dospívajících pacientů vykazovala obdobné vlastnosti jako farmakokinetika, která byla dříve pozorována u dospělých pacientů ( $C_{\max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12\text{hod.}}$ :  $3,62 \pm 1,16$  h.mg/l, což odpovídá celkové denní hodnotě AUC 7,24 h.mg/l).

### *Poruchy funkce ledvin*

Vylučování ledvinami je sekundární cesta eliminace dimethyl-fumarátu, pomocí které se zpracovává méně než 16 % podané dávky. Z toho důvodu nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin.

### *Poruchy funkce jater*

Vzhledem k tomu, že dimethyl-fumarát i monomethyl-fumarát se metabolizují působením esteráz bez zapojení systému CYP450, nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce jater.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky popsané v částech Toxikologie a Reprodukční toxicita v následujícím textu nebyly zjištěny v klinických studiích, avšak objevily se u zvířat při stejných hladinách expozice, která odpovídá klinické expozici.

### Mutageneze

V Amesově testu a testu chromozomálních aberací u savčích buněk *in vitro* nebyl prokázán negativní účinek dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu. Dimethyl-fumarát nevykazoval žádný účinek v *in vivo* mikronukleus testu u potkanů.

### Kancerogeneze

Studie karcinogenity byly prováděny u myši a potkanů při podávání dimethyl-fumarátu po dobu 2 let. Dimethyl-fumarát byl aplikován perorálně v dávkách 25, 75, 200 a 400 mg/kg/den u myši a v dávkách 25, 50, 100 a 150 mg/kg/den u potkanů. U myši se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu při dávce 75 mg/kg/den, což odpovídá expozici (AUC) při doporučené dávce u člověka. Výskyt renálního

tubulárního karcinomu se u potkanů zvýšil při aplikaci 100 mg/kg/den. Jedná se o přibližně dvojnásobnou expozici ve srovnání s doporučenou dávkou u člověka. Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Výskyt papilomu skvamózních buněk a karcinomu nežlázatého žaludku (předžaludku) se u myši zvýšil při expozici ekvivalentní doporučené dávce u člověka. U potkanů se výskyt těchto nádorů zvýšil při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce pro člověka (na základě AUC). Předžaludky u hlodavců nejsou podobny žádné anatomické struktuře u člověka.

### Toxikologie

U hlodavců, králíků a opic byly prováděny předklinické studie se suspenzí dimethyl-fumarátu (dimethyl-fumarát v 0,8 % hydroxypropyl-methyl-celulóze) podávané perorální sondou. Studie s dlouhodobým podáváním u psů byla založena na perorální aplikaci kapslí obsahujících dimethyl-fumarát.

Po opakovaném perorálním podávání dimethyl-fumarátu u myši, potkanů, psů a opic byly zjištěny změny na ledvinách. U všech druhů zvířat byla zjištěna epiteliální regenerace v oblasti ledvinných tubulů, což naznačuje přítomnost poranění. V průběhu celoživotního podávání přípravku u potkanů (2letá studie) byla pozorována renální tubulární hyperplazie. U psů, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 11 měsíců, se vypočtená hladina dávky, při které byla pozorována kortikální atrofie, rovnala trojnásobku doporučené dávky na základě AUC. U opic, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 12 měsíců, byla pozorována nekróza jednotlivých buněk při dávce rovnající se dvojnásobku doporučené dávky na základě AUC. Intersticiální fibróza a kortikální atrofie byly pozorovány při dávce odpovídající šestnásobku doporučené dávky na základě AUC. Klinický význam těchto pozorování není znám.

U potkanů a psů byla sledována degenerace semenného epitelu ve varlatech. Poruchy se objevily u potkanů při podání přibližné doporučené dávky, u psů se pak jednalo o dávku trojnásobnou oproti doporučené (na základě AUC). Klinický význam těchto pozorování není znám.

Při studiích trvajících 3 měsíce nebo déle se v předžaludku myši a potkanů objevily hyperplazie a hyperkeratóza skvamózního epitelu, zánětlivé změny a papilom či karcinom skvamózních buněk. Předžaludky u hlodavců nejsou podobny žádné anatomické struktuře u člověka.

### Reprodukční toxicita

Perorální aplikace dimethyl-fumarátu samcům potkanů v dávkách 75, 250 a 375 mg/kg/den před a v průběhu páření neměla žádný dopad na plodnost ani u nejvyšší testované dávky (nejméně dvojnásobná dávka oproti doporučené na základě AUC). Při perorálním podávání dimethyl-fumarátu samicím potkanů v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den před a v průběhu páření a pak dále až do 7 dne březosti došlo k snížení počtu estrů na 14denní období a zvýšení počtu samic s prodlouženým diestrem u nejvyšší podávané dávky (11násobně vyšší dávka oproti doporučené na základě AUC). Tyto změny však neovlivnily plodnost potkanů ani počet životaschopných plodů.

Dimethyl-fumarát dokáže prokazatelně prostoupit placentární membránu a dostat se do fetální krve u potkanů a králíků. Poměr koncentrace ve fetální a mateřské plazmě je pak 0,48 až 0,64 resp. 0,1. Při podávání dimethyl-fumarátu v jakékoli dávce nebyly u potkanů ani králíků pozorovány žádné malformace. Perorální aplikace dimethyl-fumarátu březím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den v období organogeneze způsobila maternální nežádoucí účinky při 4násobné dávce oproti doporučené na základě AUC a nízkou hmotnost plodů a opožděnou osifikaci (metatarzy a články prstů zadních končetin) u 11násobné dávky oproti doporučené dávce na základě AUC. Nízká hmotnost plodů a opožděná osifikace byly považovány za sekundární změny vyvolané maternální toxicitou (snížená tělesná hmotnost a nižší příjem krmiva).

Při perorální aplikaci dimethyl-fumarátu březím samičím (králičím samicím) během organogeneze v dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den nedošlo k žádným nežádoucím účinkům na vývoj embryí a plodů. Při

7násobné dávce oproti doporučené na základě AUC došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic a při 16-násobné dávce oproti doporučené podle AUC se objevil zvýšený počet abortů.

Pokud byl dimethyl-fumarát podáván perorálně březím a laktujícím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den, došlo ke snížení tělesné hmotnosti F1 potomstva a opožděnému pohlavnímu dozrávání F1 samců při 1násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na plodnost F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Mikrotablety s acidorezistentním obalem

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Mastek  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Triethyl-citrát  
Kopolymer MA/MMA 1:1  
Kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze  
Simetikon  
Natrium-lauryl-sulfát  
Polysorbát 80

#### Obal tobolky

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Brilantní modř FCF (E133)  
Žlutý oxid železitý (E172)

#### Potiskový inkoust (černý inkoust)

Šelak  
Hydroxid draselný  
Černý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

120 mg enterosolventní tvrdé tobolky: 4 roky  
240 mg enterosolventní tvrdé tobolky: 4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte blistry v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.



## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

120 mg tobolky: 14 tobolek v PVC/PE/PVDC-PVC Al blistrech.

240 mg tobolky: 56 nebo 168 tobolek v PVC/PE/PVDC-PVC Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. ledna 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{MM/RRRR}

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Dánsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
dimethylis fumaras

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 enterosolventních tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podávání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd,  
Innovation House, 70 Norden Road,  
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/837/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tecfidera 120 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**TEPELNĚ UZAVŘENÁ BLISTROVÁ KARTA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
dimethylis fumaras

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Ráno  
Večer  
Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

*Slunce jako symbol*

*Měsíc jak symbol*

14 enterosolventních tvrdých tobolek

Perorální podávání

Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTROVÁ FÓLIE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 120 mg  
dimethylis fumaras

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
dimethylis fumaras

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 enterosolventních tvrdých tobolek  
168 enterosolventních tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podávání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd,  
Innovation House, 70 Norden Road,  
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/837/002  
EU/1/13/837/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tecfidera 240 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**TEPELNĚ UZAVŘENÁ BLISTROVÁ KARTA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
dimethylis fumaras

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Ráno  
Večer  
Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

*Slunce jako symbol*

*Měsíc jako symbol*

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTROVÁ FÓLIE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecfidera 240 mg  
dimethylis fumaras

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky**

**Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky**

dimethylis fumaras

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Tecfidera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecfidera užívat
3. Jak se přípravek Tecfidera užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecfidera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Tecfidera a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Tecfidera**

Tecfidera je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku **dimethyl-fumarát**.

##### **K čemu se přípravek Tecfidera používá**

**Přípravek Tecfidera se používá k léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy (RS).**

Roztroušená skleróza je dlouhodobé onemocnění, které ovlivňuje centrální nervový systém, který je tvořen mozkem a míchou. Pro relabující-remitující roztroušenou sklerózu jsou charakteristické opakující se ataky (relapsy) symptomů (příznaků) postižení nervového systému. Symptomy se u jednotlivých pacientů liší, ale obvykle zahrnují potíže při chůzi, pocit ztráty rovnováhy a potíže se zrakem. Tyto symptomy někdy v období remise zcela zmizí, ale některé obtíže mohou přetrvávat.

##### **Jak přípravek Tecfidera působí**

Zdá se, že Tecfidera působí tak, že brání imunitnímu systému Vašeho těla v poškozování mozku a míchy. To také může oddálit další zhoršování Vašeho onemocnění.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecfidera užívat**

##### **Neužívejte přípravek Tecfidera:**

- **jestliže jste alergický(á) na dimethyl-fumarát** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

## Upozornění a opatření

Tecfidera může mít vliv na **počet bílých krvinek, ledviny a játra**. Než začnete přípravek Tecfidera užívat, lékař Vám nechá provést krevní testy a zkontroluje množství bílých krvinek. Zkontroluje také, zda Vám správně fungují ledviny a játra. Tyto kontroly bude Váš lékař provádět opakovaně během léčby. Pokud u Vás během léčby dojde k poklesu počtu bílých krvinek, Váš lékař může zvážit přerušování léčby.

Než začnete přípravek Tecfidera užívat, **informujte svého lékaře**, pokud trpíte:

- závažným onemocněním **ledvin**
- závažným onemocněním **jater**
- onemocněním **žaludku** či **střev**
- závažným **infekčním onemocněním** (jako je zápal plic)

## Děti a dospívající

Přípravek Tecfidera **není určen k užívání** u dětí a dospívajících mladších 18 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera v této věkové skupině není známa.

## Další léčivé přípravky a přípravek Tecfidera

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména:

- léky, které obsahují **estery kyseliny fumarové** (fumaráty), užívané k léčbě lupénky;
- **léky působící na imunitní systém** včetně **jiných léků používaných při léčbě RS**, jako fingolimod, natalizumab či mitoxantron či některých běžně používaných k léčbě onkologických onemocnění
- **léky působící na ledviny** včetně některých **antibiotik** (používaných k léčbě infekcí), **diuretik** (močopudných léků), **určitých typů léků proti bolesti** (jako je například ibuprofen a podobná protizánětlivá léčiva koupená bez lékařského předpisu) a léků obsahujících **lithium**
- **očkování** během užívání přípravku Tecfidera bývá méně účinné. Užívání přípravku Tecfidera s určitými typy vakcín (*živé vakcíny*) může způsobit vznik infekce, a proto je třeba takovému očkování zamezit.

## Tecfidera s jídlem a alkoholem

Užití většího množství (více než 50 ml) silných alkoholických nápojů (s obsahem alkoholu nad 30 %) do jedné hodiny od podání přípravku Tecfidera se nedoporučuje, protože alkohol může mít vliv na účinek tohoto léku. To může způsobit zánět žaludku (gastritidu) zejména u jedinců ke gastritidě náchylných.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

## Těhotenství

Neužívejte přípravek Tecfidera, pokud jste těhotná, bez předchozí konzultace se svým lékařem.

## Kojení

Není známo, zda se složky přípravku Tecfidera vylučují do lidského mateřského mléka. Neužívejte přípravek Tecfidera během kojení. Lékař Vám poradí, zda máte kojení přerušit či přestat užívat přípravek Tecfidera. Je nutno zvážit přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro Vás.



## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Vliv přípravku Tecfidera na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje není znám. Váš lékař Vás bude informovat, zda Vám Vaše onemocnění dovoluje bezpečně řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

### **3. Jak se přípravek Tecfidera užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Počáteční dávka**

##### **120 mg dvakrát denně.**

Počáteční dávku užívejte prvních 7 dní, poté přejděte na obvyklou dávku.

#### **Obvyklá dávka**

##### **240 mg dvakrát denně.**

**Každou tobolku spolkněte vcelku** a zapijte vodou. Tobolku nedělte, nedrťte, nerozpouštějte, necucejte ani nežvýkejte, protože to může zvýraznit některé nežádoucí účinky.

**Užívejte přípravek Tecfidera při jídle** – to většinou pomáhá omezit některé velmi časté nežádoucí účinky (uvedené v bodě 4).

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tecfidera, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek, **neprodleně to sdělte svému lékaři**. Mohou se u Vás projevit nežádoucí účinky, které jsou podobné nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4 níže.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tecfidera**

Pokud jste vynechal(a) či si zapomněl(a) vzít dávku, **nezdvojnásobujte následující dávku**.

Pokud necháte uplynout alespoň 4 hodiny mezi jednotlivými dávkami, můžete si vzít vynechanou dávku. Jinak počkejte do následující dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Závažné nežádoucí účinky**

Středně nízké až velmi nízké počty lymfocytů - Může dojít k dlouhodobému poklesu počtu lymfocytů (typ bílé krvinky). Dlouhodobě snížená hladina bílých krvinek může zvýšit riziko infekce včetně vzácné mozkové infekce známé jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Příznaky PML mohou být podobné jako relaps RS. Mezi příznaky mohou patřit: nová nebo zhoršující se slabost na jedné straně těla, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, nebo zmatenost či změny osobnosti trvající déle než několik dní.

→ **Pokud se u Vás projeví kterékoli z těchto příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.**

Alergické reakce – nejsou běžné a vyskytují se u *méně než 1 ze 100 lidí*.

Zrudnutí v obličeji či po těle (*nával horka*) je velmi častým nežádoucím účinkem (*může se vyskytnout u více než 1 člověku z 10*). Nicméně pokud u Vás dojde ke zrudnutí obličeje či těla a pociťujete některé z následujících příznaků:

- otok v oblasti obličeje, úst nebo jazyka
- dýchací potíže (sípání, obtíže s dýcháním nebo dušnost)

→ **Přestaňte užívat přípravek Tecfidera a ihned kontaktujte svého lékaře.**

### **Velmi časté nežádoucí účinky**

Vyskytují se u *více než 1 z 10 lidí*:

- zrudnutí v obličeji či na těle, pocit tepla, horka, pálení nebo pocit svědění (návaly horka)
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- bolest břicha či křeče v břiše

→ **Užívání léku s jídlem** pomáhá omezit nežádoucí účinky zmíněné výše.

Při užívání přípravku Tecfidera se běžně při testech moči objevují látky zvané ketony, které si tělo přirozeně vytváří.

**Promluvte si se svým lékařem** o tom, jak zvládat tyto nežádoucí účinky. Lékař Vám případně sníží dávku. Dávku nesnižujte, pokud Vám to nenařídí lékař.

### **Časté nežádoucí účinky**

Mohou se vyskytnout u *1 z 10 lidí*:

- zánět střevní sliznice (*gastroenteritida*)
- zvracení
- zažívací potíže (*dyspepsie*)
- zánět žaludeční sliznice (*gastritida*)
- poruchy trávicího traktu
- pocit pálení
- návaly, pocit horka
- svědění pokožky (*pruritus*)
- vyrážka
- růžové nebo červené skvrny na pokožce (*erytém*)

#### Nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevním testu či testu moči

- nízký počet bílých krvinek v krvi (*lymfopenie, leukopenie*). Snížený počet bílých krvinek znamená, že Vaše tělo je méně schopné se bránit infekci. Pokud máte závažnou infekci (jako je zápal plic), neprodleně informujte svého lékaře.
- bílkoviny (albumin) v moči
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (ALT, AST)

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- zánět jater a zvýšení hladin jaterních enzymů (*ALT nebo AST v kombinaci s bilirubinem*)

## **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Tecfidera uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Tecfidera obsahuje**

**Léčivou látkou** je dimethylis fumaras.

Tecfidera 120 mg: Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Tecfidera 240 mg: Jedna tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

**Pomocnými látkami** jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, triethyl-citrát, kopolymer MA/MMA 1:1, kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze, simetikon, natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80, želatina, oxid titaničitý (E171), brilantní modř FCF (E133), žlutý oxid železitý (E172), šelak, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E172).

### **Jak přípravek Tecfidera vypadá a co obsahuje toto balení**

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou zeleno-bílé s vytištěným označením 'BG-12 120 mg' a jsou dostupné v baleních obsahujících 14 tobolek.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou zelené s vytištěným označením 'BG-12 240 mg' a jsou dostupné v baleních obsahujících 56 nebo 168 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Velká Británie

## Výrobce

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Dánsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

### **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**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

### **Ireland**

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

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

### **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 (0) 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: +3572 2 769946

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM RRRR}.**

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