

**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 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Zeleno-bílé enterosolventní tvrdé tobolky velikosti 0 s označením 'BG-12 120 mg' obsahující mikrotablety.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Zelené enterosolventní tvrdé tobolky velikosti 0 s označením 'BG-12 240 mg' obsahující mikrotablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tecfidera je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku 13 let a starších s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RR RS).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

Počáteční dávka je 120 mg dvakrát denně. Po 7 dnech se dávka zvýší na doporučenou udržovací dávku 240 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

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

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 udržovací dávky na doporučených 240 mg dvakrát denně.

Přípravek 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).

### *Zvláštní populace*

#### *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*

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen 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*

Dávkování u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku 13 let a starších je stejné.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

U dětí ve věku od 10 let do 12 let jsou k dispozici omezené údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny.

### Způsob podání

Perorální podání.

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

Suspektní nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

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

### Krevní/laboratorní testy

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

Léčba dimethyl-fumarátem může mít za následek poškození jater indukované užíváním léku, zahrnující zvýšení hladin jaterních enzymů ( $\geq 3$ násobek horní hranice normálních hodnot (*Upper Limit of Normal*, ULN)) 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. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubinu.

U pacientů léčených přípravkem Tecfidera může dojít k rozvoji lymfopenie (viz bod 4.8). 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. Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet lymfocytů, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat obezřetně. Léčba přípravkem Tecfidera se nemá zahajovat u pacientů se závažnou lymfopenií (počet lymfocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

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

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

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

Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty (viz bod 5.1). 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.

#### Vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR)

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

#### Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených přípravkem Tecfidera byly hlášeny případy PML (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být fatální nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení.

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

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

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

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

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

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

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

#### Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost přípravku Tecfidera u pacientů přecházejících z jiných léčebných modifikujících terapií na přípravek Tecfidera. Je možné, že k rozvoji PML u pacientů léčených dimethyl-fumarátem přispívá i předchozí imunosupresivní terapie.

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

Kromě toho se většina potvrzených případů PML při léčbě přípravkem Tecfidera vyskytla u pacientů dříve léčených imunomodulátory.

Při přechodu pacientů z jiné léčebné 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).

#### Závažné poruchy funkce ledvin a jater

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen 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

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen 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 zrudnutí. Většina pacientů, kteří zrudnutí (návaly horka) pociťovali, uváděla, že návaly jsou mírného nebo středně závažného charakteru. Údaje ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. U pacientů s neúnosnými návaly zrudnutí může být prospěšná krátkodobá léčba 75 mg kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu (viz bod 4.5). Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky se výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka) v průběhu léčebného období snížily.

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

### Anafylaktické reakce

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

### Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze III byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených přípravkem Tecfidera podobný jako v placebové skupině. Pokud však u pacienta dojde k výskytu závažné infekce, je vzhledem k imunomodulačním účinkům přípravku Tecfidera (viz bod 5.1) nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Tecfidera a před obnovením léčby opětovně zvážit možné přínosy i rizika. Pacienti léčení přípravkem Tecfidera musí být poučeni, že symptomy infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnou infekcí nesmí být léčba přípravkem Tecfidera zahájena, dokud se infekce nevyhlídí.

Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů s počtem lymfocytů  $< 0,8 \times 10^9/l$  nebo  $< 0,5 \times 10^9/l$  (viz bod 4.8). Pokud terapie pokračuje při středně závažné až závažné, dlouhotrvající lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně PML (viz bod 4.4, podsekce PML).

### Infekce *varicella zoster* virem

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

### Zahájení léčby

Léčbu přípravkem Tecfidera je nutné zahajovat postupně, aby se snížil výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

### Fanconiho syndrom

U léčivého přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové byly hlášeny případy Fanconiho syndromu. Vzhledem k tomu, že Fanconiho syndrom bývá reverzibilní, časná diagnóza syndromu a ukončení léčby dimethyl-fumarátem jsou důležitými kroky k zabránění následného poškození ledvin a osteomalacie. Nejdůležitějšími známkami jsou proteinurie, glukosurie (s normálními hladinami glykemie), hyperaminoacidurie a fosfaturie (může se vyskytovat souběžně s hypofosfatemii). Při progresi se mohou objevit příznaky jako polyurie, polydipsie a slabost proximálních svalů. Ve vzácných případech se může objevit hypofosfatemická osteomalacie s nelokalizovanou kostní bolestí, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v séru a stresové zlomeniny. Důležité je, že Fanconiho syndrom se může objevit i bez zvýšených hladin kreatininu či nízké

glomerulární filtrace. V případě nejasných příznaků je nutné vzít Fanconiho syndrom v potaz a provést příslušná vyšetření.

### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů je ve srovnání s dospělými kvalitativně podobný, a proto platí upozornění a opatření i pro pediatrické pacienty. Kvantitativní rozdíly v bezpečnostním profilu jsou popsány v bodě 4.8.

Dlouhodobá bezpečnost přípravku Tecfidera u pediatrické populace nebyla dosud stanovena.

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

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen 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 nitrozilními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

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

Klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti živých atenuovaných vakcín u pacientů užívajících přípravek Tecfidera nejsou dostupné. 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.

Důkazy ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s přípravkem Tecfidera jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky nevedlo podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu 30 minut před podáním přípravku Tecfidera po dobu 4 dní nebo 4 týdnů, ke změně farmakokinetického profilu přípravku Tecfidera. U pacientů s relabující-remitující roztroušenou

sklerózou je nutné před souběžným podáním přípravku Tecfidera s acetylsalicylovou kyselinou zvážit potenciální rizika spojená s touto léčbou. Dlouhodobé (> 4 týdny) nepřetržité užívání kyseliny acetylsalicylové nebylo zkoumáno (viz body 4.4 a 4.8).

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

Při konzumaci středně velkého množství alkoholu nebyly účinky dimethyl-fumarátu změněny a nebyl zjištěn zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Během jedné hodiny po užití přípravku Tecfidera je nutné se vyhnout konzumaci velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30 objemových % alkoholu), protože požití alkoholu může vést 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 v reprodukčním 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 lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Tecfidera. Je nutno posoudit prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

#### Fertilita

Údaje o účincích dimethyl-fumarátu 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**

Přípravek Tecfidera má nulový nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie účinků přípravku Tecfidera na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny, ale v klinických studiích nebyly ve vztahu k dimethyl-fumarátu zjištěny žádné účinky, které by mohly tuto schopnost potenciálně ovlivnit.



## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence  $\geq 10\%$ ) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem 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 pociťují, tyto příznaky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby přípravkem Tecfidera. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby (incidence  $>1\%$ ) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera byly zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální příhody (4 %).

V klinických studiích kontrolovaných placebem stejně jako nekontrolovaných studiích byl přípravek Tecfidera podáván celkem 2 513 pacientům po dobu až 12 let, přičemž souhrnná doba expozice byla ekvivalentní délce 11 318 pacientoroků. Celkem 1 169 pacientům byl přípravek Tecfidera podáván po dobu nejméně 5 let a 426 pacientům byl přípravek Tecfidera podáván po dobu nejméně 10 let. Výsledky nekontrolovaných klinických studií odpovídají výsledkům klinických studií kontrolovaných placebem.

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které vycházejí z klinických studií, peregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení, jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je vyjádřena 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 (frekvenci 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)	Není známo
	Herpes zoster	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie	Časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Anafylaxe	Není známo
	Dyspnoe	Není známo
	Hypoxie	Není známo
	Hypotenze	Není známo
	Angioedém	Není známo
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka)	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea	Není známo
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
	Alopecie	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

#### 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 další příhody (např. pocit tepla, zarudnutí, svědění a pocit pálení). Příhody se zrudnutím se častěji vyskytují v první fázi léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zaznamenány příhody zrudnutí, se tyto příhody mohou vyskytovat v průběhu celé léčby přípravkem Tecfidera. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírného či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených přípravkem Tecfidera 3 % léčbu z důvodů zrudnutí ukončilo. Incidence závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným zarudnutím kůže (erytém), vyrážkou či pruritem se objevila u méně než 1 % pacientů léčených 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 dyspepsie [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*

Na základě údajů z placebem kontrolovaných studií vykazovala většina pacientů, u kterých došlo ke zvýšení jaterních transamináz, 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)  $\geq$  3násobek ULN

byla zaznamenána u 5 % resp. 2 % pacientů na placebo a u 6 % resp. 2 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. K ukončení léčby z důvodu zvýšených jaterních transamináz došlo v < 1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených přípravkem Tecfidera nebo placebem. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin transamináz  $\geq 3$ násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek 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 > 2násobek ULN), které ustoupily po přerušení léčby.

### *Lymfopenie*

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 zjištěn počet lymfocytů <  $0,2 \times 10^9/l$ , kdežto u pacientů léčených placebem se tato hodnota neobjevila.

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

Dále v nekontrolované prospektivní studii po uvedení přípravku na trh bylo ve 48. týdnu léčby přípravkem Tecfidera (n = 185) zaznamenáno středně závažné snížení počtu CD4+ T-lymfocytů (počty  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  až <  $0,4 \times 10^9/l$ ) až u 37 % pacientů a závažné snížení (<  $0,2 \times 10^9/l$ ) až u 6 % pacientů, zatímco počet CD8+ T-lymfocytů se snížil častěji, a to až u 59 % pacientů s hodnotami <  $0,2 \times 10^9/l$  a u 25 % pacientů s hodnotami <  $0,1 \times 10^9/l$ . V kontrolovaných i nekontrolovaných klinických studiích byli pacienti s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (*lower limit of normal*, LLN), kteří ukončili léčbu přípravkem Tecfidera, sledováni z hlediska obnovy počtu lymfocytů na LLN (viz bod 5.1).

### *Infekce včetně PML a oportunních infekcí*

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

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

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

V souvislosti s užíváním přípravku Tecfidera byly hlášeny infekce *varicella zoster* virem. V probíhající dlouhodobé prodloužené studii, ve které bylo 1736 pacientů s RS léčeno přípravkem Tecfidera, došlo přibližně u 5 % subjektů k jedné nebo více příhodám infekce *varicella zoster* virem, přičemž většina těchto případů byla mírná až středně závažná. Většina subjektů, včetně těch, u kterých se vyskytla závažná infekce *varicella zoster* virem, měla počty lymfocytů nad dolním limitem normálních hodnot. U většiny subjektů, jejichž počty lymfocytů se zároveň pohybovaly pod LLN, byla lymfopenie vyhodnocena jako středně závažná nebo závažná. Po uvedení přípravku na trh byla většina případů infekce *varicella zoster* virem nezávažná a infekce odezněla s léčbou. K dispozici jsou jen omezené údaje o absolutním počtu lymfocytů (ALC) u pacientů s infekcí *varicella zoster* virem po uvedení přípravku na trh. Z hlášení však vyplývá, že většina pacientů měla středně závažnou lymfopenii ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  až  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) nebo závažnou lymfopenii ( $< 0,5 \times 10^9/l$  až  $0,2 \times 10^9/l$ ) (viz bod 4.4).

#### *Laboratorní abnormality*

V placebem kontrolovaných studiích 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 placeba o 15 %) a hodnoty parathyroidního hormonu (PTH) se relativně zvýšily při podávání přípravku Tecfidera oproti placebu (hodnota mediánu v procentech se zvýšila proti výchozí úrovni po 2 letech podávání o 29 %, u placeba o 15 %). Průměrné hodnoty obou parametrů zůstaly ve fyziologickém rozmezí.

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

#### Pediatrická populace

V otevřeném, randomizovaném, aktivně kontrolovaném hodnocení u pediatrických pacientů s RR RS ve věku od 10 let do méně než 18 let (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dní a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; studijní populace, n = 78), s délkou trvání 96 týdnů, byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný dříve pozorovanému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Design klinického hodnocení u pediatrické populace se lišil od designu placebem kontrolovaných klinických hodnocení u dospělých. Proto nelze vyloučit vliv designu klinického hodnocení na numerické rozdíly v nežádoucích účincích mezi pediatrickou a dospělou populací.

Následující nežádoucí příhody byly hlášeny častěji ( $\geq 10$  %) u pediatrické populace než u dospělé populace:

- Bolest hlavy byla hlášena u 28 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera oproti 36 % pacientů léčených interferonem beta-1a.
- Gastrointestinální poruchy byly hlášeny u 74 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera oproti 31 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených přípravkem Tecfidera nejčastěji hlášeny bolest břicha a zvracení.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy byly hlášeny u 32 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera oproti 11 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených přípravkem Tecfidera nejčastěji hlášeny orofaryngeální bolest a kašel.
- Dysmenorea byla hlášena u 17 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera oproti 7 % pacientů léčených interferonem beta-1a.

V malé, 24 týdnů trvající, otevřené, nekontrolované studii u pediatrických pacientů s RR RS ve věku od 13 let do 17 let (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; populace pro hodnocení bezpečnosti, n = 22) s následnou rozšířenou studií trvající 96 týdnů (240 mg dvakrát denně; populace pro hodnocení bezpečnosti, n = 20) byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

U dětí ve věku od 10 let do 12 let jsou k dispozici omezené údaje. Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny.

#### 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: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX07

#### 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

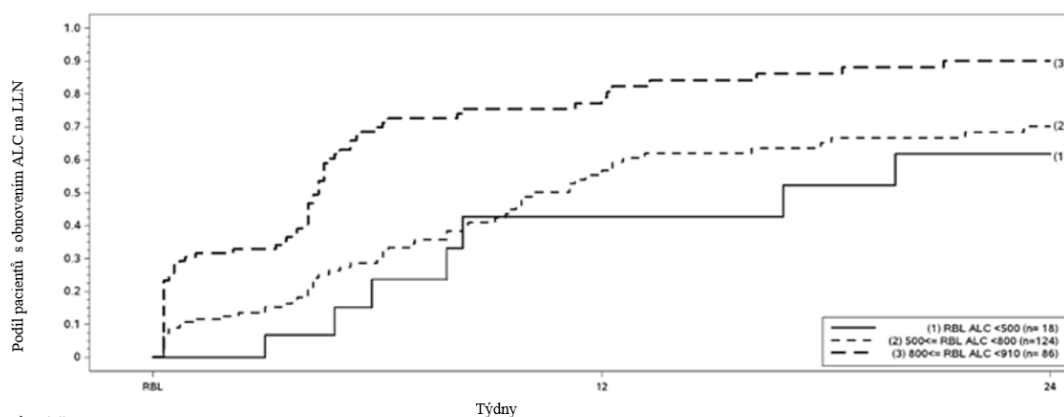
##### *Účinky na imunitní systém*

Dimethyl-fumarát 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 v předklinických modelech. 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 (studie DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) došlo u pacientů s roztroušenou sklerózou 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. V těchto studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu přípravkem Tecfidera s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (LLN, 910 buněk/ $\text{mm}^3$ ), sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na LLN.

Obrázek 1 znázorňuje podíl pacientů, u kterých se na základě Kaplanovy-Meierovy metody odhaduje, že dosáhnou LLN bez dlouhotrvající závažné lymfopenie. Výchozí hodnota zotavení (*recovery baseline*, RBL) byla definována jako poslední ALC při léčbě před ukončením léčby přípravkem Tecfidera. Odhadované podíly pacientů s mírnou, středně závažnou a závažnou lymfopenií při RBL, zotavujících se na úroveň LLN ( $\text{ALC} \geq 0,9 \times 10^9/\text{l}$ ) ve 12. týdnu a v 24. týdnu, jsou znázorněny v tabulkách 1, 2 a 3 s 95% bodovými intervaly spolehlivosti (IS). Směrodatná odchylka odhadu funkce přežití dle

Kaplanovy-Meierovy metody je stanovena na základě kalkulace pomocí Greenwoodova vzorce.

**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova metoda; podíl pacientů zotavujících se na LLN  $\geq 910$  buněk/mm<sup>3</sup> z výchozí hodnoty zotavení (RBL)**



Počet pacientů v riziku			
RBL: ALC < 500 buněk/mm <sup>3</sup>	18	6	4
RBL: ALC $\geq 500$ to < 800 buněk/mm <sup>3</sup>	124	33	17
RBL: ALC $\geq 800$ to < 910 buněk/mm <sup>3</sup>	86	12	4

**Tabulka 1: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů s mírnou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií**

Počet pacientů v riziku s mírnou lymfopenií <sup>a</sup>	Výchozí hodnota n = 86	12. týden n = 12	24. týden n = 4
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95% IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Pacienti s ALC < 910 a  $\geq 800$  buněk/mm<sup>3</sup> při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

**Tabulka 2: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů se středně závažnou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií**

Počet pacientů v riziku se středně závažnou lymfopenií <sup>a</sup>	Výchozí hodnota n = 124	12. týden n = 33	24. týden n = 17
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Pacienti s ALC < 800 a  $\geq 500$  buněk/mm<sup>3</sup> při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

**Tabulka 3: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů se závažnou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií**

Počet pacientů v riziku se závažnou lymfopenií <sup>a</sup>	Výchozí hodnota n = 18	12. týden n = 6	24. týden n = 4
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95% IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Pacienti s ALC < 500 buněk/mm<sup>3</sup> při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

## Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Glatiramer -acetát
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 24 týdnů	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>MR 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>MR analýza použila MR kohortu

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

Do otevřené nekontrolované prodloužené studie (ENDORSE) trvající 8 let bylo zařazeno 1 736 vhodných pacientů s RR RS z pivotních studií (DEFINE a CONFIRM). Primárním cílem studie bylo posoudit dlouhodobou bezpečnost přípravku Tecfidera u pacientů s RR RS. Z 1 736 pacientů byla přibližně polovina (909, 52 %) léčena po dobu 6 let nebo déle. 501 pacientů bylo nepřetržitě léčeno přípravkem Tecfidera 240 mg dvakrát denně ve všech 3 studiích a 249 pacientů, kteří byli dříve léčeni placebem ve studiích DEFINE a CONFIRM, bylo léčeno dávkou 240 mg dvakrát denně ve studii ENDORSE. Pacienti, kterým byla podávána dávka dvakrát denně nepřetržitě, byli léčeni po dobu až 12 let.

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

Ve studii ENDORSE se u většiny pacientů (> 75 %) nepotvrdila progresse postižení (měřeno jako 6měsíční trvalá progresse postižení). Souhrnné výsledky ze tří studií prokázaly, že pacienti léčení přípravkem Tecfidera měli konzistentní a nízkou míru prokázané progresse postižení s mírným zvýšením průměrného skóre EDSS ve studii ENDORSE. Vyhodnocení MR (až do 6. roku, včetně 752 pacientů, kteří byli předtím zahrnuti do kohorty MR studií DEFINE a CONFIRM), ukázala, že většina pacientů (přibližně 90 %) neměla žádné Gd-enhancující léze. Během 6 let zůstal roční upravený průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí a nových T1 lézí nízký.



Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

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

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera u pediatrických pacientů s RR RS byly hodnoceny v randomizované, otevřené, aktivně kontrolované (interferon beta-1a) studii s paralelními skupinami u pacientů s RR RS ve věku od 10 let do méně než 18 let. Sto padesát pacientů bylo randomizováno do skupiny užívající dimethyl-fumarát (240 mg perorálně dvakrát denně) nebo interferon beta-1a (30 µg i.m. jednou týdně) po dobu 96 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů bez nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MRI mozku v 96. týdnu. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl počet nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MRI mozku v 96. týdnu. Deskriptivní statistiky jsou uvedeny z důvodu absence předem naplánované potvrzující hypotézy pro primární cílový parametr.

Podíl pacientů v populaci s léčebným záměrem (*intent-to-treat population*, ITT) bez nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 na MRI v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou byl 12,8 % u pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 2,8 % ve skupině s interferonem beta-1a. Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou, upravený podle výchozího počtu lézí T2 a věku (ITT populace bez pacientů, kteří nepodstoupili vyšetření pomocí MRI) byl 12,4 pro dimethyl-fumarát a 32,6 pro interferon beta-1a.

Do konce 96týdenního období otevřené studie byla pravděpodobnost klinického relapsu 34 % ve skupině léčené dimethyl-fumarátem a 48 % ve skupině léčené interferonem beta-1a.

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů (ve věku od 13 let do méně než 18 let), kterým byl podáván přípravek Tecfidera, byl kvalitativně konzistentní s bezpečnostním profilem dříve pozorovaným u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Při perorálním podání dimethyl-fumarátu 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 vyjádřená jako plocha pod křivkou (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

Distribuční objem po perorálním podání dimethyl-fumarátu v dávce 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

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 RR RS, 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 dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RR RS (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 popsány 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.

#### Mutagenéze

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 myší 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 myší a v dávkách 25, 50, 100 a 150 mg/kg/den u potkanů.

U myší se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu při dávce 75 mg/kg/den, což odpovídá expozici (AUC) při doporučené dávce u člověka. U potkanů se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu a testikulárního adenomu z Leydigových buněk při dávce 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 2krát vyšší expozici než v případě doporučené dávky 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 myší 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 myší, 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 ramlicím (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 16násobné 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 11násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na plodnost F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

Dvě studie toxicity u juvenilních potkanů s denním perorálním podáváním dimethyl-fumarátu od 28. postnatálního dne (*postnatal day*, PND) do 90-93. PND (odpovídající přibližně věku 3 roky a více u člověka) odhalily podobnou toxicitu pro cílové orgány v ledvinách a proximální části žaludku jako u dospělých zvířat. V první studii neovlivnil dimethyl-fumarát vývoj, neurobehaviorální příznaky nebo fertilitu samců a samic až do nejvyšší dávky 140 mg/kg/den (přibližně 4,6násobek doporučené dávky pro člověka na základě omezených údajů AUC u pediatrických pacientů). Podobně nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční orgány a přídatné pohlavní žlázy až do nejvyšší dávky dimethyl-fumarátu 375 mg/kg/den ve druhé studii u samců juvenilních potkanů (přibližně 15násobek domnělé AUC při doporučené pediatrické dávce). U samců juvenilních potkanů však byly evidentní snížený obsah minerálů v kostech a snížená hustota ve stehenní kosti a bederních obratlech. Změny v hustotě kostí byly též zaznamenány u juvenilních potkanů po perorálním podání diroximel-fumarátu, dalšího esteru kyseliny fumarové, který je v podmínkách *in vivo* metabolizován na stejný aktivní metabolit monomethyl fumarát. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*no observable adverse effect*

level, NOAEL) denzitometrických změn u juvenilních potkanů odpovídá přibližně 1,5násobku předpokládané AUC při doporučené pediatrické dávce. Souvislost účinků na kosti s nižší tělesnou hmotností je možná, ale nelze vyloučit zapojení přímého účinku. Nálezy v kostech mají pro dospělé pacienty omezený význam. Význam pro pediatrické pacienty není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky (mikrotablety s acidorezistentním obalem)

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Mastek  
Kolooidní 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**

4 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte blistry v 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**

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

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

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

Datum první registrace: 30. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Dánsko

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

## **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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR 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 (MAH) 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 enterosolventní tvrdá 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 blistry v krabičce, 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 Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/837/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tecfidera 120 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**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 Netherlands B.V.

**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 blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO 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 enterosolventní tvrdá 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 blistry v krabičce, 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 Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tecfidera 240 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**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 Netherlands B.V.

**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 NEBO 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) u pacientů ve věku 13 let a starších.**

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. Příznaky se u jednotlivých pacientů liší, ale obvykle zahrnují potíže při chůzi, pocit ztráty rovnováhy a potíže se zrakem (např. rozmazané nebo dvojité vidění). Tyto příznaky někdy v období remise zcela zmizí, ale některé obtíže mohou přetrvávat.

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

Zdá se, že přípravek 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).
- **jestliže u Vás existuje podezření, že máte vzácnou infekci mozku zvanou progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), nebo jestliže u Vás byla PML potvrzena.**

### Upozornění a opatření

Přípravek 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 poklesne počet bílých krvinek, může Váš lékař zvážit provedení dalších testů nebo léčbu přerušit.

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

- závažné onemocnění **ledvin**,
- závažné onemocnění **jater**,
- onemocnění **žaludku** či **střev**,
- závažné **infekční onemocnění** (jako je zápal plic).

Při léčbě přípravkem Tecfidera se může objevit pásový opar (herpes zoster). V některých případech došlo k závažným komplikacím. Ihned **informujte svého lékaře**, pokud máte podezření na jakékoli příznaky pásového oparu.

Máte-li pocit, že se u Vás RS zhoršuje (např. slabost nebo změny vidění) nebo zaznamenáte-li jakékoli nové příznaky, ihned se obraťte na svého lékaře, protože se může jednat o příznaky vzácné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML je závažné onemocnění, které může vést k závažnému zdravotnímu postižení nebo k úmrtí.

Vzácné, ale závažné onemocnění ledvin (Fanconiho syndrom) bylo hlášené při podávání léku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové, který se používá k léčbě lupénky (kožní onemocnění). Pokud si všimnete, že více močíte, máte častěji žízeň a pijete více než obvykle, máte pocit svalové slabosti nebo utrpíte zlomeninu kosti, případně pocítujete jinou bolest, co nejdříve se obraťte na svého lékaře, aby Vás podrobněji vyšetřil.

### Děti a dospívající

Výše uvedená upozornění a opatření se vztahují také na děti. Přípravek Tecfidera lze použít u dětí a dospívajících ve věku 13 let a starších. Nejsou dostupné žádné údaje u dětí ve věku do 10 let.

### 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, teriflunomid, alemtuzumab, okrelizumab nebo kladribin či některých běžně používaných léků k léčbě **onkologických onemocnění** (rituximab či mitoxantron).
- **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**
- Užívání přípravku Tecfidera s určitými typy vakcín (**živé vakcíny**) může způsobit vznik infekce, a proto je třeba takovému očkování zamezit. Lékař Vám poradí, zda mají být podány jiné typy vakcín (**neživé vakcíny**).

## **Přípravek Tecfidera s 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 léčivá látka přípravku Tecfidera vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Tecfidera se nesmí užívat 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. Neočekává se, že by měl přípravek Tecfidera vliv na schopnost řídit 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.**

Přípravek Tecfidera se užívá perorálně (podává se ústy).

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

**Užívejte přípravek Tecfidera s jídlem** – 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**

### **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou 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**

Přípravek Tecfidera může snižovat počty lymfocytů (druh bílých krvinek). Snížená hladina bílých krvinek může zvýšit riziko infekce včetně vzácné mozkové infekce známé jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může vést k závažnému zdravotnímu postižení nebo k úmrtí. PML se objevuje po 1 až 5 letech léčby. Proto musí Váš lékař pokračovat ve sledování bílých krvinek během léčby a Vy musíte neustále sledovat jakékoli možné příznaky PML, které jsou popsány níže. Riziko PML může být vyšší, pokud jste dříve užíval(a) lék, který oslabuje funkci imunitního systému Vašeho těla.

Příznaky PML mohou být podobné jako relaps RS. Příznaky mohou zahrnovat novou nebo zhoršující se slabost na jedné straně těla, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, případně zmatenost či změny osobnosti, nebo řečové či komunikační obtíže trvající déle než několik dní. Budete-li tedy v době léčby přípravkem Tecfidera přesvědčen(a), že se Vám RS zhoršuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nových příznaků, je velmi důležité, abyste se co nejdříve poradila(a) se svým lékařem. O své léčbě rovněž informujte svého partnera (partnerku) a ošetřující osoby. Mohou se vyskytnout takové příznaky, které si sám (sama) nemusíte uvědomit.

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

### **Závažné alergické reakce**

Frekvenci závažných alergických reakcí z dostupných údajů nelze určit (není známo).

Zrudnutí v obličeji či po těle (*nával horka*) je velmi častým nežádoucím účinkem. Nicméně pokud je zrudnutí doprovázeno červenou vyrážkou nebo kopřivkou a pociťujete některé z následujících příznaků:

- otok v oblasti obličeje, úst nebo jazyka (*angioedém*),
- sípání, obtíže s dýcháním nebo dušnost (*dyspnoe, hypoxii*),
- závrať nebo ztrátu vědomí (*hypotenzi*),

může se jednat o závažnou alergickou reakci (*anafylaxi*).

**→ 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,
- pocit na zvracení (nauzea),

- 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 nedoporučí lékař.

### Časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u *1 z 10 lidí*:

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

### 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).

### Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u *1 ze 100 lidí*:

- alergické reakce (*přecitlivělost*),
- snížení počtu krevních destiček.

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

- zánět jater a zvýšení hladin jaterních enzymů (*ALT nebo AST v kombinaci s bilirubinem*),
- pásový opar (*herpes zoster*) s příznaky, jako jsou puchýřky, pálení, svědění nebo bolestivost kůže, většinou na jedné straně horní části těla nebo v obličeji, a dalšími příznaky, jako je horečka a slabost v raných fázích infekce, následované necitlivostí, svěděním nebo červenými skvrnami a silnou bolestí,
- rýma (*rinorea*).

### Děti (ve věku 13 let a starší) a dospívající

Výše uvedené nežádoucí účinky se vztahují také na děti a dospívající.

Některé nežádoucí účinky byly u dětí a dospívajících hlášeny častěji než u dospělých, např. bolest hlavy, bolest břicha či křeče v břiše, zvracení, bolest v krku, kašel a bolestivá menstruace.



### **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 blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte blistry v krabičce, 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 Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nizozemsko

## Výrobce

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Dánsko

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

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**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

### **Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft,  
Tel: + 36 1 899 9883

### **Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

### **Nederland**

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

### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

### **Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

### **Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 (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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 5849901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765740

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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>.