

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu (dimethyl fumarate)

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu (dimethyl fumarate)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Zeleno-biele tvrdé gastrorezistentné kapsuly veľkosti 0 s vytlačenými znakmi „BG-12 120 mg“ obsahujúce mikrotablety.

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Zelené tvrdé gastrorezistentné kapsuly veľkosti 0 s vytlačenými znakmi „BG-12 240 mg“ obsahujúce mikrotablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

Začiatková dávka je 120 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 240 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

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

Dočasné zníženie dávky na 120 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt sčervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Do 1 mesiaca sa má obnoviť odporúčaná udržiavacia dávka 240 mg dvakrát denne.

Tecfidera sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť sčervenanie alebo gastrointestinálne nežiaduce reakcie, môže užívanie Tecfidery s jedlom zlepšiť jej tolerovanie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Staršie osoby*

Do klinických štúdií s Tecfiderou bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 55 rokov a viac, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, aby sa dalo určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Na základe spôsobu účinku liečiva nie sú teoretické dôvody na úpravu dávky u starších osôb.

##### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Tecfidera nebola skúšaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Klinické farmakologické štúdie nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

##### *Pediatrická populácia*

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

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie Tecfidery sa netýka detí mladších ako 10 rokov pre indikáciu relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula ani jej obsah sa nesmie drviť, deliť, rozpúšťať, cmúľať či žuť, keďže mikrotablety sú obalené enterosolventným obalom na zabránenie dráždeniu čreva.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Suspektná alebo potvrdená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Krvné/laboratórne testy

V klinických štúdiách boli u subjektov liečených dimetylfumarátom pozorované zmeny v renálnych laboratórnych testoch (pozri časť 4.8). Klinické dôsledky týchto zmien nie sú známe. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a vyšetrenie moču) pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Liečba dimetylfumarátom môže viesť k poškodeniu pečene, vyvolané liekom, vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov ( $\geq 3$ -násobok horného limitu referenčných hodnôt (*upper limit of normal*, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu ( $\geq 2$ -násobok ULN). Čas nástupu môže byť okamžité, niekoľko týždňov alebo dlhšie. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

U pacientov liečených Tecfiderou sa môže vyvinúť lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby Tecfiderou sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov.

Ak je počet lymfocytov pod hranicou referenčných hodnôt, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby Tecfiderou. Dimetylfumarát nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba Tecfiderou sa nemá začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

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

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

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

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia pacienta. Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby Tecfiderou po jej prerušení vychádzať z klinického úsudku.

#### Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*)

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

#### Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML bola hlásená u pacientov liečených Tecfiderou (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu.

Pri liečbe dimetylfumarátom a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s lymfopéniou (počet lymfocytov nižší ako LLN) vyskytli prípady PML. Zdá sa, že dlhotrvajúca, mierna až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe Tecfiderou, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s miernou lymfopéniou.

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

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

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

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

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protilátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimetylfumarátom neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protilátky proti vírusu JCV (za prítomnosti normálneho počtu lymfocytov) nevyklučuje možnosť následnej infekcie JCV.

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

#### Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresívne alebo imunomodulačné terapie

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť Tecfidery pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na Tecfideru. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených dimetylfumarátom je možný.

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

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

Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na Tecfideru sa musí brať do úvahy počas a spôsob účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívacie SM. Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred nasadením Tecfidery a pravidelne v priebehu liečby (pozri *Krvné/laboratórne testy vyššie*).

#### Ťažká porucha funkcie obličiek a pečene

Tecfidera nebola skúšaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

#### Ťažké aktívne gastrointestinálne ochorenie

Tecfidera nebola skúšaná u pacientov s ťažkým aktívnym gastrointestinálnym ochorením, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

#### Sčervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených Tecfiderou zaznamenané začervenanie. U väčšiny pacientov bolo začervenanie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že začervenanie spájané s dimetylfumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov postihnutých netolerovateľným začervenaním môže byť prospešný krátky liečebný cyklus kyselinou acetylsalicylovou bez gastrorezistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť začervnenia počas dávkovacieho obdobia znížili.

Troja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetylfumarátom v klinických skúšaníach mali závažné príznaky sčervenania, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto udalosti neboli život ohrozujúce, ale viedli k hospitalizácii. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade ťažkých reakcií sčervenania (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

### Anafylaktické reakcie

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

### Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaníach III. fázy bol výskyt infekcií (60 % oproti 58 %) a závažných infekcií (2 % oproti 2 %) podobný u pacientov liečených Tecfiderou ako u pacientov na placebe, v danom poradí. Avšak, ak sa u pacienta v dôsledku imunomodulačných vlastností Tecfidery (pozri časť 5.1) rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby Tecfiderou a pred obnovením liečby sa majú prehodnotiť jej prínosy a riziká. Pacientov liečených Tecfiderou je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba Tecfiderou nemá začať, kým nie je infekcia vyliečená.

Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov s počtom lymfocytov  $< 0,8 \times 10^9/l$  alebo  $< 0,5 \times 10^9/l$  (pozri časť 4.8). Ak liečba pokračuje aj pri stredne ťažkej až ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií, vrátane PML, nemôže byť vylúčené (pozri časť 4.4 podčasť PML).

### Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

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

### Začiatok liečby

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

### Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetylfumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby dimetylfumarátom sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia funkcie obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú: proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť súbežného výskytu s hypofosfatémiou). Progresia môže zahŕňať príznaky ako je polyúria, polydipsia a proximálna svalová slabosť. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v sére a únavové

zlomeniny kostí. Dôležité je, že Fanconiho syndróm sa môže vyskytnúť bez zvýšených hladín kreatinínu alebo zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Tecfidera nebola skúšaná v kombinácii s antineoplastickou alebo imunosupresívnou liečbou, preto je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť. V klinických štúdiách s roztrúsenou sklerózou liečba relapsov krátkodobo súbežne podávanými intravenóznymi kortikosteroidmi nebola spojená s klinicky relevantným nárastom infekcií.

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

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

Počas liečby Tecfiderou sa nemajú súbežne podávať deriváty kyseliny fumarovej (topicky alebo systémovo).

U ľudí je dimetylfumarát intenzívne metabolizovaný esterázami ešte skôr, ako vstúpi do systémovej cirkulácie a jeho ďalšie metabolizovanie prebieha cez cyklus trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V *in vitro* štúdiách inhibície a indukcie CYP, štúdií P-glykoproteínu ani v štúdiách proteínovej väzby dimetylfumarátu a monometylfumarátu (primárny metabolit dimetylfumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z liekovej interakcie.

Lieky bežne používané u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ako intramuskulárny interferón beta-1a a glatirameracetát, boli klinicky testované pre potenciálne interakcie s dimetylfumarátom a nezmenili farmakokinetický profil dimetylfumarátu.

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

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

Konzumovanie malých množstiev alkoholu nemalo vplyv na expozíciu dimetylfumarátu a nebolo spojené s nárastom nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu veľkých množstiev silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia Tecfideru, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

*In vitro* štúdie indukcie CYP nepreukázali interakciu medzi Tecfiderou a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie Tecfideru s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu v expozícii perorálnej antikoncepcii. Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv Tecfideru na ich expozíciu.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetylfumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Treba urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo liečbu Tecfiderou. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dimetylfumarátu na ľudskú fertilitu. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by s podávaním dimetylfumarátu vzrastalo riziko zníženia fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tecfidera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, avšak v klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky súvisiace s dimetylfumarátom, ktoré by potenciálne ovplyvňovali túto schopnosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt  $\geq 10$  %) u pacientov liečených dimetylfumarátom boli sčervenanie a gastrointestinálne príhody (t. j. hnačka, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha). Sčervenanie a gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania a gastrointestinálnych príhod môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby Tecfiderou. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby (výskyt  $> 1$  %) u pacientov liečených Tecfiderou boli sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách dostávalo Tecfideru 2 468 pacientov, ktorí boli sledovaní najviac 4 roky celkovej expozície, čo zodpovedalo 3 588



pacientorokom. Približne 1 056 pacientov bolo liečených Tecfiderou dlhšie ako 2 roky. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

#### Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli častejšie hlásené pri Tecfidere v porovnaní s pacientmi na placebe, sú uvedené v tabuľke nižšie. Tieto údaje boli získané z 2 hlavných placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaní 3. fázy s celkovým počtom 1 529 pacientov liečených Tecfiderou počas najviac 24 mesiacov s celkovou expozíciou 2 371 pacientorokov (pozri časť 5.1). Frekvencie uvádzané v tabuľke nižšie sa zakladajú na 769 pacientoch liečených Tecfiderou 240 mg dvakrát denne a 771 pacientoch na placebe.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané v podobe MedDRA preferovaných termínov podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Kategória frekvencie výskytu</b>
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	Herpes zoster <sup>1</sup>	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopenia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia <sup>1</sup>	Neznáme
	Dyspnoe <sup>1</sup>	Neznáme
	Hypoxia <sup>1</sup>	Neznáme
	Hypotenzia <sup>1</sup>	Neznáme
	Angioedém <sup>1</sup>	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté
Poruchy ciev	Sčervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz	Časté
	Poškodenie pečene indukované liekom <sup>1</sup>	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

<sup>1</sup> Nežiaduce reakcie sledované len po uvedení lieku na trh

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Sčervenanie*

V placebom kontrolovaných štúdiách bol u pacientov liečených Tecfiderou oproti pacientom na placebe pozorovaný vyšší výskyt sčervenania (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Sčervenanie je obvykle popisované ako sčervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Sčervenanie bolo

u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby Tecfiderou. U väčšiny pacientov s výskytom sčervenania išlo o príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených Tecfiderou ukončilo liečbu pre reakcie sčervenania. Výskyt závažných prípadov sčervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených Tecfiderou (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

### *Gastrointestinálne*

Výskyt gastrointestinálnych príhod (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolesť v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolesť brucha [9 % oproti 4 %], vracanie [8 % oproti 5 %] a dyspepsia [5 % oproti 3 %]) bol zvýšený u pacientov liečených Tecfiderou v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, v uvedenom poradí. Gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom gastrointestinálnych príhod môže k týmto príhodám dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby Tecfiderou. U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Štyri percentá (4 %) pacientov liečených Tecfiderou ukončili liečbu pre gastrointestinálne príhody. Výskyt závažných gastrointestinálnych príhod, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených Tecfiderou (pozri časť 4.2).

### *Funkcia pečene*

Na základe údajov z placebom kontrolovaných štúdií mala väčšina pacientov so zvýšenou koncentráciou hepatálnych transamináz koncentrácie < 3-násobok horného limitu referenčných hodnôt. Častejší výskyt zvýšenia hepatálnych transamináz u pacientov liečených Tecfiderou v porovnaní s placebom bol pozorovaný primárne počas prvých 6 mesiacov liečby. Zvýšenie koncentrácie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)  $\geq$  3-násobku horného limitu referenčných hodnôt bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebe a u 6 % a 2 % pacientov liečených Tecfiderou. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov pacientov liečených Tecfiderou alebo na placebe. V placebom kontrolovaných štúdiách nebolo pozorované zvýšenie transamináz  $\geq$  3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní Tecfidery hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov a prípady poškodenia pečene indukované liekom (zvýšenie hladín transamináz  $\geq$  3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN), ktoré ustúpili po prerušení liečby.

### *Lymfopénia*

V placebom kontrolovaných štúdiách mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne hodnoty lymfocytov. Počas liečby Tecfiderou priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovému stavu. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v normálnom rozsahu. Počty lymfocytov <  $0,5 \times 10^9/l$  boli pozorované u < 1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených Tecfiderou. Počty lymfocytov <  $0,2 \times 10^9/l$  boli pozorované u 1 pacienta liečeného Tecfiderou a u žiadneho pacienta na placebe.

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

Okrem toho sa v nekontrolovanej, prospektívnej štúdií po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby Tecfiderou (n = 185) počty CD4+ T-lymfocytov mierne (počet  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  až <  $0,4 \times 10^9/l$ ) alebo

výrazne ( $<0,2 \times 10^9/l$ ) znížili až u 37 % alebo 6 % pacientov, pričom počet CD8+ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom  $<0,2 \times 10^9/l$  a 25 % pacientov s počtom  $<0,1 \times 10^9/l$ .

#### *Infekcie, vrátane PML a oportúnnych infekcií*

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

V niekoľkých prípadoch PML so stanovením podskupín T-lymfocytov sa v čase diagnózy PML zistilo, že počet CD8+ T-lymfocytov klesol na  $<0,1 \times 10^9/l$ , kým zníženie počtu CD4+ T-lymfocytov bolo rôzne (od  $<0,05$  po  $0,5 \times 10^9/l$ ) a viac korelovalo s celkovou závažnosťou lymfopénie ( $<0,5 \times 10^9/l$  až  $<LLN$ ). Následkom toho sa u týchto pacientov zvýšil pomer CD4+/CD8+.

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

V súvislosti s používaním Tecfidery boli hlásené infekcie vyvolané vírusom herpes zoster. V prebiehajúcej dlhodobej predĺženej štúdií, v ktorej sa liečilo Tecfiderou 1736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac udalostí herpes zoster, pričom u väčšiny z nich bola miernej až strednej závažnosti. Väčšina účastníkov štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom herpes zoster, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou referenčnej hodnoty. U väčšiny osôb so súčasným počtom lymfocytov pod  $LLN$  bola lymfopénia hodnotená ako stredne ťažká alebo ťažká. Po uvedení lieku na trh nebola väčšina prípadov výskytu infekcie vyvolanej vírusom herpes zoster závažná a infekcia po liečbe ustúpila. K dispozícii sú len obmedzené údaje o absolútnom počte lymfocytov (absolute lymphocyte count, ALC) u pacientov s infekciou vyvolanou vírusom herpes zoster po uvedení lieku na trh. Z hlásení však vyplýva, že sa u väčšiny pacientov vyskytla stredne ťažká ( $<0,8 \times 10^9/l$  až  $0,5 \times 10^9/l$ ) alebo ťažká ( $<0,5 \times 10^9/l$  až  $0,2 \times 10^9/l$ ) lymfopénia (pozri časť 4.4).

#### *Laboratórne abnormality*

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

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

Prechodné zvýšenie priemerných počtov eozinofilov bolo pozorované počas prvých dvoch mesiacoch liečby.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť Tecfidery u pediatrických pacientov s roztrúsenou sklerózou vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená. V malej, nezaslepenej, nekontrolovanej štúdií v trvaní 24 týždňov u pediatrických pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (relapsing remitting sclerosis multiplex, RRSM) vo veku 13 až 17 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas

zvýšného trvania liečby; populácia pre hodnotenie bezpečnosti, n = 22), po ktorej nasledovala 96-týždňová predĺžená štúdia (240 mg dvakrát denne; populácia pre hodnotenie bezpečnosti, n = 20), sa bezpečnostný profil zdal byť podobný, ako sa pozoroval u dospelých pacientov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### **4.9 Predávkovanie**

Boli hlásené prípady predávkovania Tecfiderou. Príznaky popisované v týchto prípadoch boli konzistentné so známym profilom nežiaducich reakcií Tecfideru. Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu Tecfideru, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, ATC kód: L04AX07

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov dimetylfumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimetylfumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimetylfumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependenčných antioxidantných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinónová oxidoreduktáza 1; [(NQO)]).

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na imunitný systém*

V predklinických a klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetylfumarátu. Dimetylfumarát a monometylfumarát, primárny metabolit dimetylfumarátu, v predklinických modeloch významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických štúdiách u pacientov s psoriázou dimetylfumarát ovplyvňoval lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profilov (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) a pôsobil na protizápalovú produkciu (T<sub>H</sub>2). Dimetylfumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V štúdiách 3. fázy u pacientov s SM sa po nasadení Tecfideru znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % oproti východiskovému stavu a potom sa ustálili.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve dvojročné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie [1. štúdia (DEFINE) s 1 234 subjektmi a 2. štúdia (CONFIRM) s 1 417 subjektmi] na subjektoch s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou. Subjekty s progresívnou formou SM neboli do týchto štúdií zahrnuté. Účinnosť (pozri tabuľku nižšie) a bezpečnosť boli preukázané na subjektoch so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (EDSS) v rozsahu od 0 do 5 vrátane, u ktorých došlo najmenej k 1 relapsu v roku pred randomizáciou alebo do 6 týždňov pred randomizáciou im bolo urobené vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MR), ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu. Štúdia 2 mala zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci reakcie na skúšané liečivo bol zaslepený) a ako referenčnú porovnávaciu látku glatirameracetát.

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

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

V porovnaní s placebom preukazovali subjekty liečené Tecfiderou klinicky a štatisticky významné zníženie týchto ukazovateľov: primárneho ukazovateľa v 1. štúdiu, podielu relapsujúcich subjektov po 2 rokoch, a primárneho ukazovateľa v 2. štúdiu, ročného výskytu relapsov po 2 rokoch.

Ročný výskyt relapsov na glatirameracetáte bol 0,286 a na placebe 0,401 v 2. štúdiu, čo zodpovedá 29 % zníženiu ( $p=0,013$ ) a je v súlade so schválenými informáciami o lieku.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
<b>Klinické ukazovatele<sup>a</sup></b>					
Počet subjektov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS, interval spoľahlivosti)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podiel s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,271	0,164**	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,125	0,078 <sup>#</sup>	0,108 <sup>#</sup>
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>MR ukazovatele<sup>b</sup></b>					
Počet subjektov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Všetky analýzy klinických ukazovateľov prebehli v rámci liečby; <sup>b</sup>MRI analýza vychádzala z MRI skupiny pacientov.

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

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

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

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

### Pediatrická populácia

Tecfidera bola hodnotená v prospektívnej, nezaslepanej, nekontrolovanej štúdiu u 22 pediatrických pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM) vo veku 13 až 17 rokov (4 pacienti vo veku ≤ 14 rokov). Účastníci dostávali Tecfideru v dávke 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas 24 týždňov. Medián počtu nových T2-hyperintenzívnych lézií alebo novozisteného zväčšenia T2-hyperintenzívnych lézií sa zmenil z 2 pri hodnotení 8 týždňového obdobia pred začiatkom liečby na 0 v záverečných 8 týždňoch obdobia liečby (medián zmeny -2, n = 16). Pacienti následne vstúpili do predĺženej štúdie na ďalších 96 týždňov. Medzi 10 pacientmi s údajmi z MR medzi 64. a 72. týždňom predĺženej štúdie bol medián počtu účastníkov s novými alebo novo zväčšujúcimi sa T2-hyperintenzívnymi léziami 0 (rozsah 0,2). Počas celého obdobia liečby (120 týždňov), bola analizovaná miera relapsov (ARR) 0,2, čo predstavuje relatívne zníženie relapsov o 84,5 % (n = 20; 95 % IS [66,8; 92,8], p < 0,0001) pri porovnaní s rokom pred začiatkom liečby. Tieto údaje by sa mali posudzovať s opatrnosťou vzhľadom na obmedzenia dizajnu štúdie (bez kontrolnej skupiny, porovnanie pred liečbou oproti po liečbe) (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pri perorálnom podávaní dimetylfumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolyze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometylfumarát, ktorý je tiež aktívny. Po perorálnom podaní Tecfideru dimetylfumarát v plazme nemožno kvantifikovať. Všetky farmakokinetické analýzy pre dimetylfumarát sa preto robia na základe koncentrácií monometylfumarátu v plazme. Farmakokinetické údaje boli získané od pacientov s roztrúsenou sklerózou a od zdravých dobrovoľníkov.

## Absorpcia

$T_{max}$  monometylfumarátu je 2 až 2,5 hodín. Keďže tvrdé gastrorezistentné kapsuly Tecfidery obsahujú mikrotablety, ktoré sú chránené enterosolventným obalom, k absorpcii dochádza, až keď opustia žalúdok (obvykle za menej ako 1 hodinu). Pri podaní 240 mg dvakrát denne s jedlom bol medián maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ) 1,72 mg/l a celková expozícia vyjadrená ako plocha pod krivkou (AUC) 8,02 h.mg/l u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Celkovo sa  $C_{max}$  a AUC v skúšanom rozsahu dávok (120 mg až 360 mg) zvyšovali približne priamo úmerne s dávkou. Subjektom s roztrúsenou sklerózou boli dve 240 mg dávky podané s časovým odstupom 4 hodín v rámci dávkovacieho režimu trikrát denne. To vyvolalo minimálnu akumuláciu expozície so zvýšením mediánu  $C_{max}$  12 % v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne (1,72 mg/l pre dávkovanie dvakrát denne v porovnaní s 1,93 mg/l pri dávkovaní trikrát denne) bez akýchkoľvek bezpečnostných dôsledkov.

Jedlo nemá na expozíciu dimetylfumarátu klinicky významný účinok. Tecfidera sa však má užívať s jedlom kvôli zlepšeniu tolerancie s ohľadom na sčervenanie a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.2).

## Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem po perorálnom podaní 240 mg dimetylfumarátu sa pohybuje medzi 60 l a 90 l. Proteíny v ľudskej plazme viažu 27 % až 40 % monometylfumarátu.

## Biotransformácia

U ľudí je dimetylfumarát vo veľkej miere metabolizovaný, pričom v moči sa v nezmenenej forme dimetylfumarátu vylúči menej ako 0,1 % dávky. Skôr, ako sa dostane do systémovej cirkulácie, metabolizovanie začína účinkom esteráz, ktoré sú prítomné v gastrointestinálnom trakte, v krvi a tkanivách. Ďalej sa metabolizuje cyklom trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V štúdií s jednou dávkou 240 mg  $^{14}C$ -dimetylfumarátu bola zistená v krvnej plazme glukóza ako prevažujúci metabolit. Iné obehové metabolity boli kyselina fumarová, kyselina citrónová a monometylfumarát. Metabolická dráha kyseliny fumarovej zahŕňa cyklus trikarboxylových kyselín, pričom ako primárna cesta eliminácie slúži vydychovanie  $CO_2$ .

## Eliminácia

Vydychovanie  $CO_2$  je primárnou cestou vylučovania dimetylfumarátu z tela, vylúči sa ním 60 % dávky. Eliminácia renálnou a fekálnou cestou sú sekundárne spôsoby eliminácie, ktorými sa vylúči 15,5 % a 0,9 % dávky, v uvedenom poradí.

Terminálny polčas monometylfumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny jedincov už v systéme necirkuluje žiadny monometylfumarát. Nepochádza k akumulácii pôvodného liečiva alebo monometylfumarátu ani po viacerých dávkach dimetylfumarátu v terapeutickom režime.

## Linearita

Expozícia dimetylfumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak i pri viacnásobných dávkach v skúšanom rozsahu 120 mg až 360 mg.

## Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Hoci na základe výsledkov analýzy Variance (ANOVA) je u pacientov s RRSM hlavným faktorom expozície ( $C_{max}$  a AUC) telesná hmotnosť, v klinických štúdiách nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

Pohlavie a vek nemali významný klinický vplyv na farmakokinetiku dimetylfumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a viac.



### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický profil dimetylfumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaslepanej, nekontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM) vo veku 13 až 17 rokov (n = 21). Farmakokinetika Tecfidery u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov ( $C_{max}$ : 2,00±1,29 mg/l;  $AUC_{0-12hod}$ : 3,62±1,16 h.mg/l, čo zodpovedalo celkovej dennej AUC, ktorá bola 7,24 h.mg/l).

### *Porucha funkcie obličiek*

Pretože je renálna cesta iba sekundárnym spôsobom vylučovania dimetylfumarátu a podieľa sa na menej ako 16 % podanej dávky, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo.

### *Porucha funkcie pečene*

Keďže sú dimetylfumarát a monometylfumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nežiaduce reakcie popísané v častiach *Toxikológia* a *Reprodukčná toxicita* nižšie neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované na zvieratách s expozičnými hladinami podobnými klinickým expozičným hladinám.

### Mutagenéza

Dimetylfumarát a monometylfumarát boli negatívne v sérii *in vitro* analýz (Ames, chromozomálne odchýlky v cicavčích bunkách). Dimetylfumarát bol negatívny v *in vivo* štúdiu mikronuklea na potkanoch.

### Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity dimetylfumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimetylfumarát bol podávaný perorálne v dávkach 25, 75, 200 a 400 mg/kg/deň u myší a v dávkach 25, 50, 100 a 150 mg/kg/deň u potkanov. U myší sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 75 mg/kg/deň, pri expozícii (AUC) ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 100 mg/kg/deň, pri dvakrát vyššej expozícii ako je odporúčaná dávka u ľudí. Význam týchto zistení pre riziko ľudí nie je známy.

Výskyt skvamocelulárneho papilómu a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myší pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí a u potkanov pri expozícii nižšej ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe AUC). Predžalúdok hlodavcov nemá náprotivok u ľudí.

### Toxikológia

Predklinické štúdie na hlodavcoch, králikoch a opiciach sa uskutočnili so suspenziou dimetylfumarátu (dimetylfumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnou sondou do žalúdka. Uskutočnila sa chronická štúdia na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula dimetylfumarátu.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimetylfumarátu myšiam, potkanom, psom a opiciam boli pozorované zmeny na obličkách. U všetkých druhov bola pozorovaná regenerácia tubulárneho epitelu obličiek, naznačujúca možnosť poškodenia. U potkanov celoživotné dávkovanie viedlo k hyperplázii renálnych tubúl (2-ročná štúdia). U psov, ktorí dostávali denné perorálne dávky dimetylfumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atfia, rovnala trojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimetylfumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa dvojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atfia sa

pozorovali pri dávke šesťkrát vyššej ako je odporúčaná dávka na základe AUC. Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V semenníkoch psov a potkanov bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu. Tieto zistenia boli pozorované pri približne odporúčanej dávke u potkanov a pri 3-násobku odporúčanej dávky u psov (na základe AUC). Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V predžalúdku myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia skvamózneho epitelu a hyperkeratóza, zápal, skvamocelulárny papilóm a karcinóm. Predžalúdok myši a potkanov nemá náprotivok u ľudí.

### Reprodukčná toxicita

Perorálne podávanie dimetylfumarátu potkaním samcom pri dávke 75, 250 a 375 mg/kg/deň pred párením a počas párenia nemalo žiadny vplyv na samčiu plodnosť ani pri najvyššej testovanej dávke (najmenej 2-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Perorálne podávanie dimetylfumarátu potkaním samiciam pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu štádií ruje za 14 dní a zvýšenie počtu zvierat s predĺženou rujou pri najvyššej testovanej dávke (11-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Tieto zmeny však neovplyvnili plodnosť ani počet produkovaných životaschopných plodov.

Ukázalo sa, že dimetylfumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi plodovej koncentrácie ku koncentrácii v materskej plazme 0,48 až 0,64 k 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke. Podávanie dimetylfumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň gravidným potkaním samiciam v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (členkových článkov a prstových článkov zadných nôh) pri 11-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia boli považované za následok toxicity u samíc (znížená telesná hmotnosť a spotreba potravy).

Perorálne podávanie dimetylfumarátu pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň gravidným samiciam králika počas organogenézy nemalo žiadny vplyv na vývoj embrya a plodu a pri 7-násobku odporúčanej dávky spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti matiek a vyšší výskyt potratov pri 16-násobku odporúčanej dávky na základe AUC.

Perorálne podávanie dimetylfumarátu pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň potkanom počas gravidity a laktácie spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti F1 potomstva a oneskorenie sexuálnej zrelosti u F1 samcov pri 11-násobku dávky odporúčanej na základe AUC. U F1 potomstva nebol pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zníženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly (mikrotablety s enterosolventným obalom)

mikrokryštalická celulóza  
kroskarmelóza, sodná soľ  
mastenec  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
stearát horečnatý  
trietylcitrát  
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:1)  
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1) , 30% disperzia  
simetikón  
laurylsíran sodný  
polysorbát 80

#### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
briliantová modrá FCF (E133)  
žltý oxid železitý (E172)

#### Potlač kapsuly (čierny atrament)

šelak  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Uchovávať blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

120 mg kapsuly: 14 kapsúl v PVC/PE/PVDC-PVC hliníkových blistroch.

240 mg kapsuly: 56 alebo 168 kapsúl v PVC/PE/PVDC-PVC hliníkových blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/837/001  
EU/1/13/837/002  
EU/1/13/837/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. január 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. september 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
dimetylfumarát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/837/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tecfidera 120 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEPLOM ZATAVENÝ BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
dimetylfumarát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Biogen Netherlands B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Ráno  
Večer  
Po  
Ut  
St  
Št  
Pi  
So  
Ne

*Slnko ako symbol*  
*Mesiac ako symbol*

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

**Na perorálne použitie**

Každá kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**Uchovávajte pri teplote do 30 °C.**

**Uchovávajte blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 120 mg  
dimethyl fumarate

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
dimetylfumarát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl  
168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tecfidera 240 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEPLOM ZATAVENÝ BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly  
dimetylfumarát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Biogen Netherlands B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Ráno  
Večer  
Po  
Ut  
St  
Št  
Pi  
So  
Ne

*Slnko ako symbol*  
*Mesiac ako symbol*

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tecfidera 240 mg  
dimethyl fumarate

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly dimetylfumarát (dimethyl fumarate)

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### 1. Čo je Tecfidera a na čo sa používa

##### Čo je Tecfidera

Tecfidera je liek obsahujúci liečivo **dimetylfumarát**.

##### Na čo sa Tecfidera používa

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

SM je dlhodobé ochorenie postihujúce centrálny nervový systém (CNS), vrátane mozgu a miechy. Relaps-remitujúca SM je charakterizovaná opakovanými atakmi (relapsmi) príznakov súvisiacich s nervovým systémom. Príznaky sú u jednotlivých pacientov rôzne, ale k typickým príznakom patria ťažkosti s chôdzou, pocit straty rovnováhy a ťažkosti s videním (napr. rozmazané alebo dvojité videnie). Tieto príznaky môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávať.

##### Ako Tecfidera pôsobí

Tecfidera pravdepodobne pôsobí tak, že zamedzuje obrannému systému tela poškodzovať váš mozog a miechu. Tým môže pomôcť oddialiť budúce zhoršovanie vašej SM.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tecfideru

### Neužívajte Tecfideru

- **ak ste alergický na dimetylfumarát** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak u vás existuje podozrenie, že máte zriedkavé infekčné ochorenie mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) alebo ak vám bola PML potvrdená.**

### Upozornenia a opatrenia

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

**Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať Tecfideru, ak máte:**

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

Pri liečbe Tecfiderou sa môže vyskytnúť herpes zoster (pásový opar). V niektorých prípadoch sa vyskytli závažné komplikácie. Ak máte podozrenie, že máte akékoľvek príznaky pásového oparu, **informujte o tom okamžite svojho lekára**.

Ak ste presvedčení, že sa u vás roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje (napríklad slabosť alebo zmeny videnia), alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite sa poraďte s lekárom, pretože to môžu byť príznaky zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je vážne ochorenie, ktoré môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť.

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

### Deti a dospievajúci

U detí a dospievajúcich sa použitie Tecfidery neodporúča, pretože s použitím Tecfidery sú v tejto populácii len obmedzené skúsenosti.

### Iné lieky a Tecfidera

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

- lieky, ktoré obsahujú **estery kyseliny fumarovej** (fumaráty) používané na liečbu psoriázy,
- **lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém tela, vrátane iných liekov používaných na liečbu SM**, ako fingolimod, natalizumab, teriflunomid, alemtuzumab, okrelizumab alebo kladribín, alebo lieky bežne používané na liečbu **rakoviny** (rituximab alebo mitoxantrón),
- **lieky, ktoré ovplyvňujú obličky, vrátane niektorých antibiotík** (na liečbu infekcií), „**tablety na odvodnenie**“ (diuretiká), **niektoré druhy liekov proti bolesti** (napr. ibuprofén a iné podobné protizápalové lieky vrátane liekov zakúpených bez lekárskeho predpisu) a lieky obsahujúce **lítium**,

- pri užívaní Tecfidery spolu s niektorými typmi očkovacích látok (*živé očkovacie látky*) môžete dostať infekciu, a preto je potrebné sa tomu vyhnúť. Váš lekár vám poradí, či sa majú podať iné typy očkovacích látok (*neživé očkovacie látky*).

### **Tecfidera a alkohol**

Vyhňte sa konzumovaniu väčších dávok (viac ako 50 ml) silného alkoholu (viac ako 30 objemových percent, napr. liehoviny) do jednej hodiny od užitia Tecfidery, pretože alkohol môže mať vplyv na účinok tohto lieku. Môže dôjsť k zápalu žalúdka (gastritída), predovšetkým u ľudí, ktorí sú náchylní na gastritídu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

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

#### Tehotenstvo

Ak ste tehotná, neužívajte Tecfideru, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojim lekárom.

#### Dojčenie

Nie je známe, či liečivo Tecfidery prechádza do materského mlieka. Tecfidera sa nesmie užívať počas dojčenia. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte zastaviť dojčenie alebo prestať užívať Tecfideru. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Účinok Tecfidery na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nie je známy. Neočakáva sa, že Tecfidera ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **3. Ako užívať Tecfideru**

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

### **Začiatočná dávka**

#### **120 mg dvakrát denne.**

Túto začiatočnú dávku užívajte prvých 7 dní, potom prejdite na pravidelnú dávku.

### **Pravidelná dávka**

#### **240 mg dvakrát denne.**

Tecfidera je na perorálne použitie (užívanie ústami).

**Kapsulu prehltajte celú** s vodou. Kapsulu nerozdeľujte, nedrvtite, nerozpúšťajte, necmúľajte ani nežuňte, môže to zvýšiť niektoré vedľajšie účinky.

**Tecfideru užívajte s jedlom** – môže to pomôcť znížiť výskyt niektorých veľmi častých nežiaducich účinkov (uvedené v časti 4).

### **Ak užijete viac Tecfidery, ako máte**

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

#### **Ak zabudnete užiť Tecfideru**

Ak zabudnete užiť alebo vynecháte dávku, **neužívajte dvojnásobnú dávku**.

Vynechanú dávku môžete užiť, ak do užívania nasledujúcej dávky zostávajú aspoň 4 hodiny. Inak počkajte na ďalšiu plánovanú dávku.

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

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

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

##### **Závažné vedľajšie účinky**

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

Príznaky PML sa môžu podobáť relapsu SM. Príznaky môžu zahŕňať novú alebo zhoršenú slabosť na jednej strane tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti alebo zmätenosť, alebo zmeny osobnosti alebo problémy s rečou a komunikáciou trvajúce dlhšie ako niekoľko dní. Preto je veľmi dôležité, aby ste sa čo najskôr obrátili na svojho lekára, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas liečby Tecfiderou. O svojej liečbe informujte aj svojho partnera alebo opatrovateľov. Môžu sa vyskytnúť príznaky, ktoré si vy sami nemusíte uvedomiť.

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

##### **Závažné alergické reakcie**

Frekvencia závažných alergických reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa). Sčervenanie v tvári alebo na tele je veľmi častý vedľajší účinok. Ak však sčervenanie sprevádza červená vyrážka alebo žihľavka a objavia sa u vás niektoré z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka (*angioedém*),
- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (*dyspnoe, hypoxia*),
- závraty alebo strata vedomia (*hypotenzia*),

môže sa jednať o závažnú alergickú reakciu (*anafylaxia*).

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

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

Môžu postihovať *viac ako 1 z 10 osôb*:

- sčervenanie v tvári alebo na tele, pocit tepla, horúčavy, pálenia alebo svrbenia (návaly tepla),
- riedka stolica (hnačka),
- pocit nevoľnosti (nauzea),

- bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče.

→ **Užívanie lieku s jedlom** môže zmierniť vyššie uvedené vedľajšie účinky.

Počas užívania Tecfidery sa v testoch moču veľmi často zistia látky nazývané ketóny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele.

**Poradíte sa so svojím lekárom**, ako zvládať tieto vedľajšie účinky. Váš lekár vám môže znížiť dávku. Neznižujte si dávku, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

### Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať *menej ako 1 z 10 osôb*:

- zápal sliznice čreva (*gastroenteritída*),
- nevoľnosť (*zvracanie*),
- porucha trávenia (*dyspepsia*),
- zápal sliznice žalúdka (*gastritída*),
- poruchy trávenia,
- pocit pálenia,
- návaly tepla, pocit tepla,
- svrbenie kože (*pruritus*),
- vyrážka,
- ružové alebo červené škvrny na koži (*erytém*).

### Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných alebo močových testoch

- nízka hladina bielych krviniek (*lymfopénia, leukopénia*) v krvi. Znížený počet bielych krviniek znamená, že vaše telo je menej schopné bojovať s infekciou. Ak máte závažnú infekciu (napríklad zápal pľúc), ihneď informujte svojho lekára.
- proteíny (*albumín*) v moči,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (*ALT, AST*) v krvi.

### Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať *menej ako 1 zo 100 osôb*:

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

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal pečene a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (*ALT alebo AST v kombinácii s bilirubínom*),
- herpes zoster (pásový opar) s príznakmi, ako sú pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože zvyčajne na jednej strane hornej časti tela alebo tváre, a ďalšími príznakmi, ako je horúčka a slabosť v začiatkových štádiách infekcie, po ktorých nasleduje znížená citlivosť, svrbenie alebo červené škvrny so silnou bolesťou.

### Hlásenie vedľajších účinkov

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

## 5. Ako uchovávať Tecfideru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Tecfidera obsahuje

**Liečivo** je dimetylfumarát.

Tecfidera 120 mg: Každá kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

Tecfidera 240 mg: Každá kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu.

**Ďalšie zložky** sú mikrokryštalická celulóza; sodná soľ kroskarmelózy, mastenec, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, trietylцитrát, kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:1), 30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), simetikón, laurylsíran sodný, polysorbát 80, želatína, oxid titaničitý (E171), briliantová modrá FCF (E133), žltý oxid železitý (E172), šelak, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Tecfidera a obsah balenia

Tecfidera 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú zeleno-biele, s vytlačenými znakmi „BG-12 120 mg“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 14 kapsúl.

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú zelené, s vytlačenými znakmi „BG-12 240 mg“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 56 alebo 168 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

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

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

rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel: +36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765740

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

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