

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 mikrotabuľky.

Tecfidera 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tecfidera je indikovaná na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú relaps-remitujúcu roztrúsenú sklerózu (*relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex, RRSM*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Dočasné zníženie dávky na 120 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt začervenania 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 začervenanie 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 starší, 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. Na základe klinických farmakologických štúdií nie je potrebná úprava dávkowania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov je rovnaké.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkowania.

Bezpečnosť a účinnosť Tecfidery u detí vo veku do 10 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

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

Funkcia obličiek

V klinických skúšaniach boli u pacientov 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.

Funkcia pečene

Liečba dimetylfumarátom môže spôsobiť liekom indukované poškodenie pečene, vrátane zvýšenia

hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok horného limitu referenčných hodnôt (*upper limit of normal*, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu ($\geq 2 \times$ ULN). Čas nástupu môže byť niekoľko dní, 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.

Lymfocyty

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. Dimethylfumarát neboli skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba sa nemá začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

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

U pacientov s lymfopéniou sa odporúča zvýšený dohľad z dôvodu zvýšeného rizika PML nasledovne:

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

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia pacienta (pozri časť 5.1). Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opäťovnom 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 zvážiť v súlade s vnútroštátnymi a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zvážiť 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 dimethylfumarátom 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+ T-lymfocytov a hľavne počtu CD8+ T-lymfocytov, ktoré sú dôležité pre imunitnú obranu (pozri časť 4.8), a

- predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba (pozri nižšie).

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

Pri prvom prejave alebo príznaku, ktorý naznačuje PML, sa má 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 podobať relapsu roztrúsenej sklerózy (SM). Typické príznaky spájané s PML sú rôzne, vyvíjajú sa niekoľko dní až týždňov a zahŕňajú postupnú slabosť jednej polovice tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti. Lekári majú byť zvlášť obozretní pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o svojej liečbe informovali svojho partnera alebo opatrovateľov, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protílátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimethylfumarátom neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protílátky proti vírusu JCV (za prítomnosti normálneho počtu lymfocytov) nevylučuje 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 dimethylfumarátom je možný.

Prípady PML boli hlásené 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 polčas a spôsob účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktivácie SM. Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred nasadením Tecfidery a pravidelne v priebehu liečby (pozri *Krvné/laboratórne testy* vyššie).

Ťažká porucha funkcie obličiek alebo 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.

Zaćervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených Tecfiderou zaznamenané zaćervenanie. U väčšiny pacientov bolo zaćervenanie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že zaćervenanie spájané s dimethylfumarátom je pravdepodobne

sprostredkovane prostaglandínni. 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 štúdiach so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť začervenania počas dávkovacieho obdobia znížili.

Traja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetylfumarátom v klinických skúšaniach mali závažné príznaky začervenania, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto nežiaduce reakcie neboli život ohrozujúce, ale viedli k hospitalizácii. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade ľažkých reakcií začervenania (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 (pozri časť 4.8). Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, hypoxiu, hypotenuziu, angioedém, vyrážku alebo urticáriu. Mechanizmus anafylaxie indukowanej 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 znova nasadiť (pozri časť 4.8).

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaniach 3. 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 Tecfiderie (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 sa infekcia (infekcie) nevylieči (nevyliečia).

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 ľažkej až ľažkej 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 boli hlásené prípady herpes zoster (pozri časť 4.8). 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 nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie herpes zoster, najmä v prípadoch, keď je hlásený súčasný výskyt lymfocytopénie. V prípade výskytu infekcie herpes zoster je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii herpes zoster. U pacientov so závažnými infekciami sa má zvážiť prerušenie liečby do vymiznutia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

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

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetylfumarát v kombinácii s inými estermi 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 bolestou 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 rýchlosťi glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytostatická, imunosupresívna alebo kortikosteroidná liečba

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

Vakcíny

Je možné zvážiť súbežné podanie neživých očkovacích látok podľa národných očkovacích schém počas liečby Tecfiderou. V klinickej štúdii zahŕňajúcej celkom 71 pacientov s RRSM dosiahli pacienti, ktorí dostávali Tecfideru 240 mg dvakrát denne počas najmenej 6 mesiacov (n=38) alebo nepegylovaný interferón počas najmenej 3 mesiacov (n=33) porovnatelnú imunitnú odpoved' (definovanú ako \geq 2-násobný vzostup titra protilátok po očkovanií oproti hodnote pred očkovaním) na podanie tetanového toxoidu (tzv. recall antigénu) a konjugovanej polysacharidovej vakcín proti meningokoku C (neoantigén), zatiaľ čo imunitná odpoved' na rôzne sérotypy nekongujoanej 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcín (antigén nezávislý na T lymfocytoch) sa v oboch liečebných skupinách odlišovala. Pozitívna imunitná odpoved', definovaná ako \geq 4-násobný vzostup titra protilátok na tieto tri očkovacie látky, sa dosiahla u menšieho počtu pacientov v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a polysacharid pneumokoka sérotypu 3 v prospech nepegylovaného interferónu.

O účinnosti a bezpečnosti podania živých atenuovaných vakcín u pacientov liečených 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 nezaočkovania.

Ďalšie deriváty kyseliny fumarovej

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

U ľudí je dimethylfumarát intenzívne metabolizovaný esterázami ešte skôr, ako vstúpi do systémovej cirkulácie a jeho ďalšie metabolizovanie prebieha cez cyklus trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochromu P450 (CYP). V *in vitro* štúdiach inhibície a indukcie CYP, štúdii P-glykoproteínu ani v štúdiach proteínovej väzby dimethylfumarátu a monomethylfumarátu (primárny metabolit dimethylfumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z interakcií.

Účinky iných látok na dimethylfumarát

Lieky bežne používané u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ako intramuskulárny interferón beta-1a

a glatirameracetát, boli klinicky testované pre potenciálne interakcie s dimethylfumarátom a nezmenili farmakokinetický profil dimethylfumarátu.

Dôkazy zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že začervenanie 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 RRSM 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 aminoglykozydy, 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 dimethylfumarátu a nebolo spojené s nástrom nežiaducích reakcií. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu veľkého množstva silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia Tecfidery, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducích reakcií.

Účinky dimethylfumarátu na iné látky

In vitro štúdie indukcie CYP neprekázali interakciu medzi Tecfiderou a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie Tecfidery 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 Tecfidery na ich expozíciu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe regisitra gravidít a spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh je k dispozícii malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít). V registri gravidít Tecfidery bolo zdokumentovaných 289 prospektívne zozbieraných ukončených gravidít u pacientok s SM exponovaných dimethylfumarátu. Medián trvania expozície dimethylfumarátu bol 4,6 gestačného týždňa, pričom po šiestom gestačnom týždni (44 ukončených gravidít) bola expozícia obmedzená. Expozícia dimethylfumarátu počas takejto skorej fázy gravidity nenaznačuje žiadnu malformáciu alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu v porovnaní s bežnou populáciou. Riziko dlhšej expozície dimethylfumarátu alebo expozície v neskorších štádiach gravidity nie je známe.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Tecfidery počas gravidity. 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 dimethylfumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Tecfiderou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Tecfidera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú začervenanie (35 %) a gastrointestinálne príhody (t. j. hnačka (14 %), žalúdočná nevoľnosť (12 %), bolest' brucha (10 %), bolest' v hornej časti brucha(10 %)). Začervenanie a gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom začervenania a gastrointestinálnych príhod môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby Tecfiderou. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby sú začervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách 2. a 3. fázy dostávalo Tecfideru 2 513 pacientov počas až 12 rokov s celkovou expozíciou ekvivalentnou 11 318 pacientorokom. Celkovo 1 169 pacientov bolo liečených Tecfiderou aspoň 5 rokov a 426 pacientov aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických štúdií, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánnych hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

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 (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	Herpes zoster	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopenia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia	Neznáme
	Dyspnoe	Neznáme
	Hypoxia	Neznáme
	Hypotenzia	Neznáme

	Angioedém	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté
Poruchy ciev	Začervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rhinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolest v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolest brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žľcových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz	Časté
	Poškodenie pečene indukované liekom	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Začervenanie

V placebom kontrolovaných štúdiách bol u pacientov liečených Tecfiderou oproti pacientom na placebe pozorovaný vyšší výskyt začervenania (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Začervenanie je obvykle popisované ako začervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, začervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Začervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom začervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby Tecfiderou. U väčšiny pacientov s výskytom začervenania išlo o príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených Tecfiderou ukončilo liečbu pre reakcie začervenania. Výskyt závažných prípadov začervenania, 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 nežiaduce reakcie

Výskyt gastrointestinálnych príhod (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolest v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolest 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 nežiaduce reakcie 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 väčsiny pacientov boli gastrointestinálne nežiaduce reakcie ľahkého až stredne ľažkého 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 ULN. 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) ≥ 3-násobku horného limitu referenčných hodnôt bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebo a u 6 % a 2 % pacientov liečených Tecfiderou. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov, a podobne aj u pacientov liečených Tecfiderou alebo na placebo. V placebom kontrolovaných štúdiách nebolo pozorované zvýšenie transamináz na ≥ 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu na > 2-násobok ULN nebolo v placebom kontrolovaných štúdiách pozorované.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní Tecfidera hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov a prípady poškodenia pečene indukované liekom (zvýšenie hladín transamináz ≥ 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 počty 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 referenčnom intervale. Počty lymfocytov < 0,5 × 10⁹/l boli pozorované u < 1 % pacientov na placebo a u 6 % pacientov liečených Tecfiderou. Počty lymfocytov < 0,2 × 10⁹/l boli pozorované u 1 pacienta liečeného Tecfiderou a u žiadneho pacienta na placebo.

V klinických štúdiach (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených Tecfiderou lymfopéniu (definovanú v týchto štúdiach ako < 0,91 × 10⁹/l). Mierna lymfopénia (počet lymfocytov ≥ 0,8 × 10⁹/l až < 0,91 × 10⁹/l) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne ľažká lymfopénia (počet lymfocytov ≥ 0,5 × 10⁹/l až < 0,8 × 10⁹/l) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 11 % pacientov; ľažká lymfopénia (počet lymfocytov < 0,5 × 10⁹/l) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 2 % pacientov. V skupine s ľažkou lymfopéniou pri pokračujúcej liečbe zostal počet lymfocytov väčšinou na úrovni < 0,5 × 10⁹/l.

Okrem toho sa v nekontrolovanej, prospektívnej štúdii po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby Tecfiderou (n = 185) počty CD4+ T-lymfocytov mierne (počet ≥ 0,2 × 10⁹/l až < 0,4 × 10⁹/l) alebo výrazne (< 0,2 × 10⁹/l) znížili až u 37 % alebo 6 % pacientov, pričom počet CD8+ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom < 0,2 × 10⁹/l a 25 % pacientov s počtom < 0,1 × 10⁹/l. V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu liekom Tecfidera s počtom lymfocytov pod LLN, sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri liečbe Tecfiderou boli hlásené prípady infekcií JC vírusom (JCV) spôsobujúcich PML (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ľažké zdravotné postihnutie. V jednom klinickom skúšaní sa u 1 pacienta, ktorý užíval Tecfideru vyvinula PML pri dlhotrvajúcej ľažkej lymfopénií (počet lymfocytov prevažne < 0,5 × 10⁹/l po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri stredne ľažkej a miernej lymfopénií (> 0,5 × 10⁹/l až < LLN, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

V niekoľkých prípadoch PML so stanovením podskupín T-lymfocytov sa v čase diagnózy PML zistilo, že počet CD8+ T-lymfocytov klesol na $< 0,1 \times 10^9/l$, kým zníženie počtu CD4+ T-lymfocytov bolo rôzne (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) 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 ľažká až ľažká 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.

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s Tecfiderou boli hlásené infekcie vyvolané vírusom herpes zoster. V dlhodobej predĺženej štúdie, v ktorej sa liečilo 1 736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac udalostí herpes zoster, pričom 42 % bolo miernych, 55 % stredne ľažkých a 3 % ľažkých. Čas do nástupu od prvej dávky Tecfiderou sa pohybovala od približne 3 mesiacov do 10 rokov. U štyroch pacientov sa vyskytli závažné udalosti, ktoré všetky ustúpili. Väčšina účastníkov štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom herpes zoster, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou referenčnej hodnoty. U väčsiny osôb so súčasným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne ľažká alebo ľažká. 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 absolútном 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 väčsiny pacientov vyskytla stredne ľažká ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo ľažká ($< 0,5 \times 10^9/l$ 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 skúšaniach 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 parathyroidného 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 referenčnom intervale hodnôt.

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

Pediatrická populácia

V 96-týždňovom, otvorenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní boli pediatrickí pacienti s RRSM (n = 7 vo veku od 10 rokov do menej ako 13 rokov a n = 71 vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov) liečení dávkou 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov zdal byť podobný ako u predtým sledovaných dospelých pacientov.

Dizajn klinického skúšania u pediatrických pacientov sa líšil od dizajnu klinických skúšaní kontrolovaných placebom u dospelých. Preto nie je možné vylúčiť vplyv dizajnu klinického skúšania na numerické rozdiely v nežiaducich udalostiach medzi pediatrickou a dospelou populáciou. Gastrointestinálne poruchy, ako aj poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína a nežiaduce udalosti, ako bolest' hlavy a dysmenorea boli hlásené častejšie u pediatrickej populácie (≥ 10 %) než u dospelej populácie.

Tieto nežiaduce udalosti boli u pediatrických pacientov hlásené v nasledujúcich percentách:

- Bolesť hlavy bola hlásená u 28 % pacientov liečených Tecfiderou oproti 36 % pacientov liečených interferónom beta-1a.
- Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 74 % pacientov liečených Tecfiderou oproti 31 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri Tecfidere najčastejšie hlásené bolest' brucha a vracanie.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených Tecfiderou oproti 11 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri Tecfidere najčastejšie hlásené orofaryngálna bolest' a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených Tecfiderou oproti 7 % pacientok liečených interferónom beta-1a.

V malej, otvorenej, nekontrolovanej štúdii v trvaní 24 týždňov u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 rokov až 17 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby; n = 22), po ktorej nasledovala 96-týždňová predĺžená štúdia (240 mg dvakrát denne; n = 20), sa bezpečnostný profil zdal byť podobný profilu pozorovanému 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 bezpečnostným profilom Tecfidery. Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu Tecfidery, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX07

Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov dimethylfumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimethylfumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripcnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimethylfumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependentných antioxidačných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinónová oxidoreduktáza 1; [(NQO1)]).

Farmakodynamické účinky

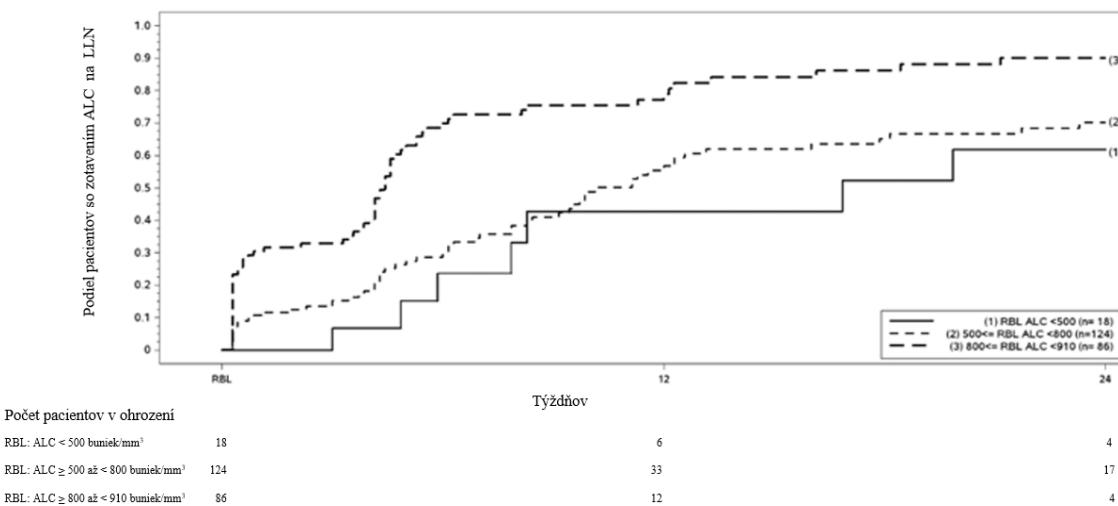
Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických štúdiach boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti v predklinických modeloch významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následne uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických štúdiach u pacientov s psoriázou dimethylfumarát ovplyvňoval lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profílov (T_{H1} , T_{H17}) a pôsobil na protizápalovú produkciu (T_{H2}). Dimethylfumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V štúdiach 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) sa po nasadení Tecfidery znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov

v priemere približne o 30 % oproti východiskovému stavu a potom sa ustálili. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

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

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na ≥ 910 buniek/ mm^3 ($0,9 \times 10^9/l$), LLN od východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)



Poznámka: 500 buniek/ mm^3 , 800 buniek/ mm^3 , 910 buniek/ mm^3 zodpovedá $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ a $0,9 \times 10^9/l$, v uvedenom poradí.

Tabuľka 1: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s miernou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahnu LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

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

^a Pacienti s $ALC < 0,9 \times 10^9/l$ a $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne ľažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ľažkou lymfopéniou

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

^a Pacienti s $ALC < 0,8 \times 10^9/l$ a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ľažkou lymfopéniou.

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

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

^a Pacienti s $ALC < 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ľažkou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Účinnosť (pozri tabuľku 4) a bezpečnosť boli preukázané na pacientoch 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 MRI vyšetrenie mozgu, ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu. Štúdia CONFIRM mala zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci reakcie na skúšané liečivo bol zaslepený) a ako referenčnú porovnávaciu látku glatirameracetát.

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

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

V porovnaní s placebom preukazovali pacienti liečení Tecfiderou klinicky a štatisticky významné zníženie primárneho cielového ukazovateľa v štúdii DEFINE, podielu relapsujúcich pacientov po 2 rokoch, a primárneho cielového ukazovateľa v štúdii CONFIRM, ročného výskytu relapsov (*annualised relapse rate*, ARR) po 2 rokoch.

Tabuľka 4: Klinické a MRI cielové ukazovatele v štúdiach DEFINE a CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
Klinické cielové ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS, interval spoločahlivosti)		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 [#]	0,156 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI cielové ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

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

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

Do otvorennej nekontrolovanej 8-ročnej predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRSM z pivotných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cielom

štúdie bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť Tecfideru u pacientov s RRSM. Z 1 736 pacientov bola približne polovica (909, 52 %) liečená 6 rokov alebo dlhšie. 501 pacientov bolo nepretržite liečených liekom Tecfidera 240 mg dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiach a 249 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo v štúdiach DEFINE a CONFIRM, bolo liečených dávkou 240 mg dvakrát denne v štúdii ENDORSE. Pacienti s dávkou dvakrát denne nepretržite, boli liečení až 12 rokov.

Počas štúdie ENDORSE viac ako polovica všetkých pacientov liečených Tecfiderou 240 mg dvakrát denne nemala relaps. U pacientov liečených nepretržite dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiach bolo upravené ARR 0,187 (95 % IS: 0,156; 0,224) v štúdiach DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119; 0,167) v štúdii ENDORSE. U pacientov, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR znížilo z 0,330 (95 % IS: 0,266; 0,408) v štúdiach DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116; 0,190) v štúdii ENDORSE.

V štúdii ENDORSE sa u väčšiny pacientov (> 75 %) nepotvrdila progresia invalidity (meraná ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch štúdií preukázali, že pacienti liečení Tecfiderou mali konzistentnú a nízku mieru potvrdenej progresie invalidity s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v celej štúdii ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do kohorty MRI štúdií DEFINE a CONFIRM), ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne gadolíniom zvýraznené lézie. Počas 6 rokov zostal ročný upravený priemerný počet nových alebo novo zväčšených T2 lézií a nových T1 lézií nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v štúdiach DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný konzistentný účinok liečby na relapsy, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov neboli jasne preukázané. Pre potreby dizajnu 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 predchádzajúcim 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 predchádzajúcim roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi (n = 177 v DEFINE; n = 141 v CONFIRM).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tecfideru u pediatrickej populácie s RRSM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferónom beta-1a) štúdii dvoch paralelných skupín pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimethylfumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferónom beta-1a (30 µg i.m. jedenkrát za týždeň) počas 96 týždňov. Primárnym cielovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez nových alebo novozväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym cielovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny cielový ukazovateľ neboli vopred naplánované žiadne potvrdzujúce hypotézy, uvádzajú sa opisné štatistiky.

Podiel pacientov v populácii so zámerom liečiť (*intention to treat*, ITT) bez nových alebo novozväčšených T2 MRI lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou bol 12,8 % v skupine s dimethylfumarátom oproti 2,8 % v skupine s interferónom beta-1a. Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, upravený podľa východiskového počtu T2 lézií a veku (populácia ITT bez pacientov, ktorí nepodstúpili vyšetrenie MRI), bol 12,4 pri dimethylfumaráte a 32,6 pri interferóne beta-1a.

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňovej otvorenej štúdie bola 34 % v skupine s dimethylfumarátom a 48 % v skupine s interferónom beta-1a.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov (vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov), ktorým bola podávaná Tecfidera, bol kvalitatívne zhodný s profilom, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

T_{max} monomethylfumarátu je 2 až 2,5 hodín. Kedže tvrdé gastrorezistentné kapsuly Tecfidera 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. Pacientom 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 dimethylfumarátu klinicky významný účinok. Tecfidera sa však má užívať s jedlom kvôli zlepšeniu tolerancie s ohľadom na začervenanie a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Biotransformácia

U ľudí je dimethylfumarát vo veľkej miere metabolizovaný, pričom v moči sa v nezmenenej forme dimethylfumarátu 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 štúdiu s jednou dávkou 240 mg ^{14}C -dimethylfumarátu bola zistená v krvnej plazme glukóza ako prevažujúci metabolit. Iné obehové metabolity boli kyselina fumarová, kyselina citrónová a monomethylfumarát. Metabolická dráha kyseliny fumarovej zahŕňa cyklus trikarboxylových kyselín, pričom ako primárna cesta eliminácie slúži vydychovanie CO_2 .

Eliminácia

Vydychovanie CO_2 je primárnom cestou vylučovania dimethylfumarátu 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 monomethylfumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny jedincov už v systéme necirkuluje žiadny monomethylfumarát. Nedochádza k akumulácii dimethylfumarátu alebo monomethylfumarátu ani po viacerých dávkach dimethylfumarátu v terapeutickom režime.

Linearita

Expozícia dimethylfumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak i pri viacnásobných dávkach v skúmanom 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 štúdiach nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

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

Porucha funkcie obličiek

Pretože je renálna cesta iba sekundárnym spôsobom vyučovania dimethylfumarátu a podiel'a sa na menej ako 16 % podanej dávky, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo.

Porucha funkcie pečene

Ked'že sú dimethylfumarát a monomethylfumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

Pediatrická populácia

Farmakinetický profil dimethylfumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaslepenej, nekontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 až 17 rokov (n = 21). Farmakokinetika Tecfideru u týchto dospevajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{hod}}$: $3,62 \pm 1,16$ h·mg/l, čo zodpovedalo celkovej dennej AUC, ktorá bola 7,24 h·mg/l).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Genotoxicita

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

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity dimethylfumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimethylfumarát 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 a adenómu z Leydigových buniek semenníkov pri dávke 100 mg/kg/deň, čo je približne dvakrát vyššia expozícia ako odporúčaná dávka u ľudí. Význam týchto zistení pokiaľ ide o riziko u 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 dimethylfumarátu (dimethylfumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnej sondou do žalúdka. Uskutočnila sa štúdia chronickej toxicity na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula dimethylfumarátu.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimethylfumarátu 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 dimethylfumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atrofia, rovnala trojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimethylfumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa dvojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia 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 myší a potkanov boli v štúdiach trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia skvamózneho epitelu a hyperkeratóza, zápal, skvamocelulárny papilóm a karcinóm. Predžalúdok myší a potkanov nemá náprotivok u ľudí.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Perorálne podávanie dimethylfumarátu 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 dimethylfumarátu 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 životašchopných plodov.

Ukázalo sa, že dimethylfumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi plodovej koncentrácie ku koncentrácií 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 dimethylfumarátu 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 dimethylfumarátu 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 dimethylfumarátu 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 neboli pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zniženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

Toxicita u zvieracích mláďat

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimethylfumarátu od 28. postnatálneho dňa (*postnatal day*, PND) do 90. - 93. PND (čo zodpovedá približne veku 3 rokov a viac u ľudí) odhalili podobné toxicity na cielové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimethylfumarát neovplyvnil vývoj, neurobehaviorálne príznaky, ani samčiu a samičiu plodnosť pri najvyššej dávke až 140 mg/kg/deň (približne 4,6-násobok odporúčanej dávky u ľudí podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a prídavné orgány pri najvyššej dávke dimethylfumarátu až 375 mg/kg/deň (približne 15-násobok predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov). U samcov mladých potkanov sa však prejavil znížený obsah kostných minerálov a znížená kostná denzita v stehennej kosti a bedrových stavcoch. Zmeny v hustote kostí sa tiež pozorovali u mladých potkanov po perorálnom podaní diroximel fumarátu, d'álšieho esteru kyseliny fumarovej, ktorý sa *in vivo* metabolizuje na rovnaký aktívny metabolit monometyl fumarát. Hladina bez pozorovaného nežiadúceho účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických zmien u mladých potkanov odpovedá približne 1,5-násobku predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov. Súvislosť účinkov na kosti a nižšej telesnej hmotnosti je možná, ale priamy účinok sa nedá vylúčiť. Zistenia týkajúce sa kostí majú pre dospelých pacientov obmedzený význam. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

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

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte blistre vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl v PVC/PE/PVDC-PVC hliníkových blistroch.

240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

56 alebo 168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl v PVC/PE/PVDC-PVC hliníkových blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLÍŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. január 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. september 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech 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 odsúhlazenom RMP predloženom v module 1.8.2 regisitračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlazených aktualizáciach 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
dimethylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimethylfumarátu.

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 DETÍ**

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 ČITATELNÉ 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
dimetylumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biogen Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPÍRÁCIE

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 dimetylumarátu.

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
dimethylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimethylfumarátu.

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 DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

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 ČITATELNÉ 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**
dimethylfumarát (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 znova 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 **dimethylfumarát**.

Na čo sa Tecfidera používa

Tecfidera sa používa na liečbu relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy (sclerosis multiplex, SM) u pacientov vo veku od 13 rokov.

SM je dlhodobé ochorenie postihujúce centrálny nervový systém (CNS), vrátane mozgu a miechy. Relaps-remitujúca SM je charakterizovaná opakoványmi 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 podозrenie, 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 vyšetrí krv kvôli zisteniu počtu bielych krviniek a skontroluje vám funkciu obličiek a pečene. Tieto vyšetrenia vám bude váš lekár robiť pravidelne počas liečby. Ak vám počet bielych krviniek počas liečby klesá, váš lekár môže zvážiť ďalšie vyšetrenia alebo prerušiť vašu liečbu.

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

- ťažké ochorenie **obličiek**,
- ťažké ochorenie **pečene**,
- ochorenie **žalúdka** alebo **črev**,
- 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 presvedčený, že sa u vás roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje (napríklad slabosť alebo zmeny videnia), alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite sa porad'te s lekárom, pretože to môžu byť príznaky zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva 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 estermi kyseliny fumarovej bola hlásená zriedkavá, ale závažná porucha funkcie obličiek, ktorá sa nazýva Fanconiho syndróm. Ak spozorujete, že viac močíte, pocíťujete väčší smäd a pijete viac ako zvyčajne, zdá sa vám, že máte slabé svaly, zlomíte si kost' alebo máte bolesti, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi, aby bolo možné vykonať dôkladnejšie vyšetrenie.

Deti a dospevajúci

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 10 rokov pretože pre túto vekovú skupinu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Iné lieky a Tecfidera

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek 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 vrátane **chemoterapie, imunosupresív** alebo iných liekov používaných na liečbu SM
- 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 **litium**,
- pri užívaní Tecfideru 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

Vyhnite sa konzumovaniu väčšieho množstva (viac ako 50 ml) silného alkoholu (viac ako 30 objemových percent, napr. liehoviny) do jednej hodiny od užitia Tecfideru, 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 dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

K dispozícii sú iba obmedzené informácie o účinkoch tohto lieku na nenaistené dieťa, ak sa užíva počas tehotenstva. Ak ste tehotná, neužívajte Tecfideru, pokiaľ sa o tom nepozprávate so svojím lekárom a pokiaľ lekár nevyhodnotí, že tento liek je pre vás jednoznačne nevyhnutný.

Dojčenie

Nie je známe, či liečivo Tecfidera prechádza do materského mlieka. Váš lekár vám poradí, či máte ukončiť dojčenie alebo prestaviť užívanie Tecfideru. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Tecfidera ovplyvní vašu schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

Tecfidera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tecfideru

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím 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 prehltnite celú s vodou. Kapsulu nerozdelenie, nedrvte, nerozpúšťajte, necmúľajte ani nežujte, môže to zvýšiť niektoré vedľajšie účinky.

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

Ak užijete viac Tecfideru, ako máte

Ak ste užili príliš veľa kapsúl, **ihned kontaktujte svojho lekára**. Môžu sa u vás prejaviť 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 užitia 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 neprejavia 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 ďalšie 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 nadálej 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 podobať 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.

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

Závažné alergické reakcie

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

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

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

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

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časte (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- začervenanie v tvári alebo na tele, pocit tepla, horúčavy, pálenia alebo svrbenia (*návaly tepla*),

- riedka stolica (*hnačka*),
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- bolest 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.

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

Časté (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 škvarky na koži (*erytém*),
- vypadávanie vlasov (*alopecia*).

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

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

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

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

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal pečene a zvýšenie hladín pečeňových enzymov (*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 začiatočných štádiách infekcie, po ktorých nasleduje znížená citlivosť, svrbenie alebo červené škvarky so silnou bolesťou,
- vodnatý výtok z nosa (*rhinorea*).

Deti (vo veku od 13 rokov) a dospievajúci

Vyššie uvedené vedľajšie účinky sa vzťahujú aj na deti a dospievajúcich.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých, napr. bolesť hlavy, bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče, vracanie, bolesť hrdla, kašeľ a bolestivá menštrúácia.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Tecfideru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po EXP. Dátum exspirácie 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 dimethylfumarát.

Tecfidera 120 mg: Každá kapsula obsahuje 120 mg dimethylfumarátu.

Tecfidera 240 mg: Každá kapsula obsahuje 240 mg dimethylfumarátu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštaličká celulóza; sodná soľ kroskarmelózy, mastenec, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, trietylcitrát, 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
Tel: +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 765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

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

Táto 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>.