

**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 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

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*

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov je rovnaké. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Tecfidery u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

#### 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 skúšaní 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.

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 od  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$  trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť prínos/riziko 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 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 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 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+ T-lymfocytov a hlavne 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 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 polčas 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 začervenania 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 Tecfideru (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 alkalickkej 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.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov je v porovnaní s dospelými kvalitatívne podobný, preto sa aj u pediatrických pacientov uplatňujú rovnaké upozornenia a opatrenia. Kvantitatívne rozdiely v bezpečnostnom profile pozri v časti 4.8.

Dlhodobá bezpečnosť Tecfidery u pediatrickej populácie nebola doteraz stanovená.

### **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 štúdii 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 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 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 zväžiť 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 Tecfidery, 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 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

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 zväžiť 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 2 513 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.

### Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

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)

<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	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopénia	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	Sčervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rhinorea	Neznáme

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	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

#### *Sčervenanie*

V placebom kontrolovaných štúdiách bol u pacientov liečených Tecfiderou oproti pacientom na placebo 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 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  $\geq$  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 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 referenčnom intervale. Počty lymfocytov <  $0,5 \times 10^9/l$  boli pozorované u < 1 % pacientov na placebo 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 placebo.

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  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  až <  $0,91 \times 10^9/l$ ) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne ťažká lymfopénia (počet lymfocytov  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  až <  $0,8 \times 10^9/l$ ) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 11 % 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 <  $0,1 \times 10^9/l$ . V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu liekom Tecfidera s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

## *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 jednom klinickom skúšaní 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 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 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 ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  až  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) 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 referenčnom intervale hodnôt.

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

#### Pediatrická populácia

V 96-týždňovom, otvorenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní u pediatrických pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do menej ako 18 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby; populácia v štúdií,  $n = 78$ ) sa 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 reakciách medzi pediatrickou a dospelou populáciou.

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené u pediatrickej populácie častejšie ( $\geq 10$  %) než u dospelých populácie:

- 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 bolesti brucha a vracanie.

- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených Tecfiderou oproti 11 % pacientov liečených interferénom beta-1a. Spomedzi nich boli pri Tecfidere najčastejšie hlásené orofaryngálna bolesť a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených Tecfiderou oproti 7 % pacientok liečených interferénom beta-1a.

V malej, otvorenej, nekontrolovanej štúdií 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; 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 profilu pozorovanému u dospelých pacientov.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Tecfidery u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

#### 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 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 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-dependných antioxidantných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinónová oxidoreduktáza 1; [(NQO)]).

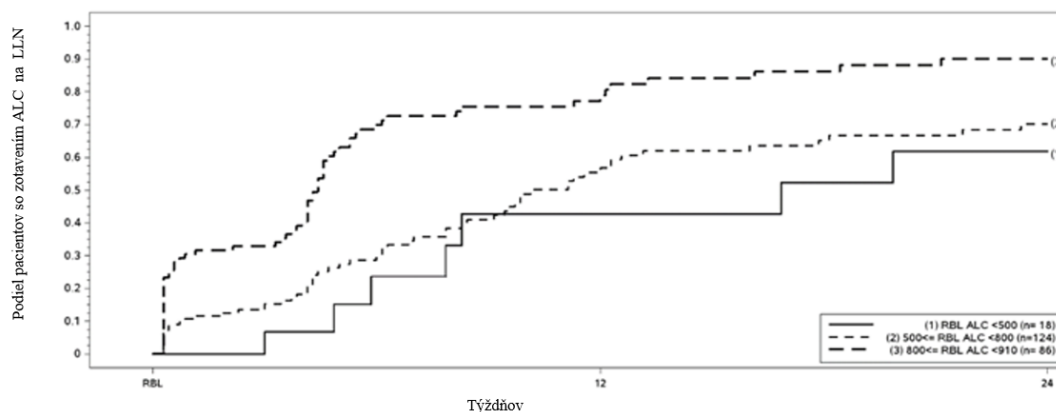
#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na imunitný systém*

V predklinických a klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti 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 (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 liekom Tecfidera s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN, 910 buniek/mm<sup>3</sup>), 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 Tecfiderou. 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 Kaplan-Meiera je vypočítaná pomocou Greenwoodovho vzorca.

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na  $\geq 910$  buniek/mm<sup>3</sup> LLN od východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)**



Počet pacientov v ohrození			
RBL: ALC < 500 buniek/mm <sup>3</sup>	18	6	4
RBL: ALC $\geq 500$ až < 800 buniek/mm <sup>3</sup>	124	33	17
RBL: ALC $\geq 800$ až < 910 buniek/mm <sup>3</sup>	86	12	4

**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 <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> Pacienti s  $ALC < 910$  a  $\geq 800$  buniek/mm<sup>3</sup> pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

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

Počet pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> Pacienti s  $ALC < 800$  a  $\geq 500$  buniek/mm<sup>3</sup> pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

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

Počet pacientov s ťažkou lymfopéniou <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> Pacienti s ALC < 500 buniek/mm<sup>3</sup> pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Účinnosť (pozri tabuľku nižšie) 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 vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MR), 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 MR 45 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

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

ARR pacientov na glatirameracetáte bol 0,286 a na placebe 0,401 v štúdii CONFIRM, 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	Glatirameracetát
<b>Klinické ukazovatele<sup>a</sup></b>					
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 spoľahlivosti)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
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>MRI ukazovatele<sup>b</sup></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)

<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.

Do otvorenej nekontrolovanej 8-ročnej predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRMS z pivotných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť Tecfidery u pacientov s RRMS. 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 štúdiách a 249 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo v štúdiách DEFINE a CONFIRM, bolo liečených dávkou 240 mg dvakrát denne v štúdiu 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 štúdiách bolo upravené ARR 0,187 (95 % IS: 0,156; 0,224) v štúdiách DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119; 0,167) v štúdiu ENDORSE. U pacientov, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR



znižilo z 0,330 (95 % IS: 0,266; 0,408) v štúdiách DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116; 0,190) v štúdií ENDORSE.

V štúdií 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 Tecfidierou mali konzistentnú a nízku mieru potvrdenej progresie invalidity s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v celej štúdií 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 gadolínium 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 štúdiách DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný konzistentný účinok liečby na relapsy, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov nebol jasne preukázaný. 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 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

Bezpečnosť a účinnosť Tecfidery u pediatrickej populácie s RISM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferónom beta-1a) štúdií dvoch paralelných skupín pacientov s RISM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimetylfumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferónom beta-1a (30 µg i.m. jedenkrát za týždeň) počas 96 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez nových alebo novozväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny koncový 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 dimetylfumarátom 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 dimetylfumaráte a 32,6 pri interferóne beta-1a.

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňovej otvorenej štúdie bola 34 % v skupine s dimetylfumarátom 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 dimetylfumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolyze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometylfumarát, ktorý je tiež aktívny. Po perorálnom podaní Tecfidery 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. 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 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. Nedochoádza 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<sub>0-12hod</sub>: 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 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 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 atrofia, 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 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 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.

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimetylfumarátu 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 cieľové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimetylfumarát 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 dimetylfumarátu 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, ďalšieho 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)

šlak  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte 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**

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/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 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 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 VZNIKUTÝCH, 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 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 pacientov vo veku od 13 rokov.**

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 presvedčený, 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 (Fanconioho 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

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú aj na deti. Tecfidera sa môže používať u detí a dospievajúcich vo veku od 13 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku do 10 rokov.

### 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 v období 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 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 Tecfidery, ako máte**

Ak ste užili príliš veľa kapsúl, **ihneď 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 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**

Častosť 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, ťažkosť s dýchaním alebo dýchavičnosť (*dyspnoe, hypoxia*),
- závraty alebo strata vedomia (*hypotenzia*),

môže ísť 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 svojim 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*),
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

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** (častotť 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,
- vodnatý výtok z nosa (*rhinorea*).



## **Deti (vo veku od 13 rokov) a dospelávajúci**

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

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

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. 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 uchováajte 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.

Uchováajte pri teplote do 30 °C.

Uchováajte 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, trietyltricitrát, 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), brilantová 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

### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel: +36 1 899 9883

### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 57

### **Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

### **Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

### **Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

### **Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765740

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**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

**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>.

## **Príloha IV**

**Závery týkajúce sa žiadosti o jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh predložené  
Európskou agentúrou pre lieky**

## Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

V článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 sa stanovuje:

„Bez toho, aby bol dotknutý zákon o ochrane priemyselného a obchodného vlastníctva, lieky na humánne použitie, ktoré boli povolené v súlade s ustanoveniami tohto nariadenia, využívajú osemročné obdobie ochrany údajov a desaťročné obdobie ochrany uvedenia na trh, v súvislosti s ktorým sa uvedené desaťročné obdobie predlžuje maximálne na 11 rokov, ak počas prvých ôsmich rokov týchto desiatich rokov držiteľ povolenia na uvedenie na trh získa povolenie pre jednu alebo viacero nových terapeutických indikácií, pokladaných počas vedeckého posudzovania pred ich povolením za také, ktoré majú významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami.“

Na to, aby sa pre liek, ktorý je predmetom preskúmania, mohlo využiť predĺžené obdobie ochrany uvedenia na trh, malo by sa naň v čase hodnotenia naďalej vzťahovať pôvodné osemročné obdobie ochrany údajov a povolenie pre novú indikáciu by sa malo získať v rámci tohto úvodného osemročného obdobia.

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004, ako aj dokument s názvom *Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period*<sup>1</sup> a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia predstavuje významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v hodnotiacej správe výboru CHMP o významnom klinickom prínose v porovnaní s existujúcimi terapiami v súlade s článkom 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Všeobecný súd však vo svojom rozsudku z 5. mája 2021 vo veci T-611/18, *Pharmaceutical Works Polpharma/EMA*, rozhodol, že na liek Tecfidera sa nevzťahuje nezávislé globálne povolenie na uvedenie na trh. Agentúra EMA podala odvolanie proti rozhodnutiu Všeobecného súdu a odvolacie konanie stále prebieha. Agentúra na účely vykonania rozhodnutia Všeobecného súdu, ale bez toho, aby bolo dotknuté jeho stanovisko v odvolacom konaní, predsa len vykonala *ad hoc* hodnotenie týkajúce sa terapeutického účinku solí monoetyl fumarátu (MEF) v lieku Fumaderm [v tejto súvislosti pozri stanovisko prijaté výborom CHMP 11. novembra 2021<sup>2</sup>, ktoré je pripojené ako príloha k hodnotiacej správe výboru CHMP o významnom klinickom prínose v porovnaní s existujúcimi terapiami v súlade s článkom 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004].

Vzhľadom na vedecké závery uvedené v jeho stanovisku z 11. novembra 2021 a na základe posúdenia vedeckého odôvodnenia, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s vedeckými závermi uvedenými v stanovisku výboru CHMP z 11. novembra 2021 a opätovným hodnotením dostupných údajov [vrátane Nieboera a kol. (1990) a Mrowietz a kol. (2017)], výbor CHMP dospel k názoru, že na základe celkových dostupných údajov nemožno stanoviť, že soli monoetyl fumarátu majú klinicky významný terapeutický prínos v lieku Fumaderm. Tieto vedecké závery a rozsudok Všeobecného súdu z 5. mája 2021 vo veci T-611/18 podporujú rozhodnutie, že na liek Tecfidera sa nevzťahuje nezávislé globálne povolenie na uvedenie na trh. Z toho tiež vyplýva, že na základe

<sup>1.</sup> V tejto súvislosti pozri dokument s názvom *Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period* [Pokyny k prvkom požadovaným na podporu významného klinického prínosu novej terapeutickéj indikácie v porovnaní s existujúcimi terapiami s cieľom využiť predĺžené (11-ročné) obdobie ochrany uvedenia na trh], ktoré Európska komisia prijala v novembri 2007 a ktoré sú k dispozícii na: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/guideline\\_14-11-2007\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/guideline_14-11-2007_en_0.pdf).

<sup>2.</sup> *Opinion of the Committee for Medicinal products for Human Use on the ad hoc assessment relating to the therapeutic effect of monoethyl fumarate salts (MEF) within Fumaderm* [Stanovisko výboru pre lieky na humánne použitie k ad hoc hodnoteniu týkajúcemu sa terapeutického účinku solí monoetyl fumarátu (MEF) v lieku Fumaderm], ktoré bolo prijaté 11. novembra 2021.

odôvodnenia Všeobecného súdu, sa na liek Tecfidera nemohla v čase predloženia tejto žiadosti o zmenu typu II vzťahovať žiadna ochrana uvedenia lieku na trh. V dôsledku toho a bez toho, aby bol dotknutý výsledok uvedeného odvolacieho konania, výbor CHMP opätovne preskúmal svoje pôvodné stanovisko týkajúce sa udelenia ďalšieho jednoročného obdobia ochrany uvedenia lieku Tecfidera na trh a vo svojom konečnom stanovisku dospel na základe konsenzu k záveru, že v súčasnosti nemôže predĺženie obdobia ochrany uvedenia lieku na trh o ďalší jeden rok odporučiť.