

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky.
Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

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

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

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

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Suspektní nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krevní/laboratorní testy

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

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

U pacientů léčených přípravkem Tecfidera může dojít k rozvoji lymfopenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera se musí provést aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů.

Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby přípravkem Tecfidera třeba důkladně zvážit možné příčiny. Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet lymfocytů, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat obezřetně. Léčba přípravkem Tecfidera se nemá zahajovat u pacientů se závažnou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$).

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

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

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

Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty (viz bod 5.1). Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu přípravkem Tecfidera či nikoli.

Vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR)

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

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

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

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

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

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

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

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

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

Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulační terapií

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

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

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

Při přechodu pacientů z jiné léčebné modifikující terapie na přípravek Tecfidera musí být brán v potaz poločas a mechanismus účinku jiné terapie, aby se předešlo aditivnímu účinku na imunitní systém a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS. Před zahájením léčby přípravkem Tecfidera a pravidelně během léčby je doporučeno provádět celkový krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Závažné poruchy funkce ledvin a jater

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

Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

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

Zrudnutí (návaly horka)

V klinických studiích uvádělo 34 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera, že pociťují návaly zrudnutí. Většina pacientů, kteří zrudnutí (návaly horka) pociťovali, uváděla, že návaly jsou mírného nebo středně závažného charakteru. Údaje ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. U pacientů s neúnosnými návaly zrudnutí může být prospěšná krátkodobá léčba 75 mg kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu (viz bod 4.5). Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky se výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka) v průběhu léčebného období snížily.

V klinických studiích uváděli 3 pacienti z celkového počtu 2 560 pacientů léčených dimethyl-fumarátem, že pociťují závažné návaly horka, které pravděpodobně představují hypersenzitivní či

anafylaktoidní reakci. Tyto příhody nebyly život ohrožující, ale měly za následek hospitalizaci. Lékaři i pacienti si mají být v případně závažných návalů horka této možnosti vědomi (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakce

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

Infekce

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

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

Infekce *varicella zoster* virem

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

Zahájení léčby

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

Fanconiho syndrom

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti živých atenuovaných vakcín u pacientů užívajících přípravek Tecfidera nejsou dostupné. Živé vakcíny mohou zvýšit riziko klinické infekce a pacientům léčeným přípravkem Tecfidera by měly být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převyšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

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

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

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

Důkazy ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s přípravkem Tecfidera jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky nevedlo podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu 30 minut před podáním přípravku Tecfidera po dobu 4 dní nebo 4 týdnů, ke změně farmakokinetického profilu přípravku Tecfidera. U pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou je nutné před souběžným podáním přípravku Tecfidera s acetylsalicylovou kyselinou zvážit potenciální rizika spojená s touto léčbou. Dlouhodobé (> 4 týdny) nepřetržité užívání kyseliny acetylsalicylové nebylo zkoumáno (viz body 4.4 a 4.8).

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

Při konzumaci středně velkého množství alkoholu nebyly účinky dimethyl-fumarátu změněny a nebyl zjištěn zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Během jedné hodiny po užití přípravku Tecfidera je nutné

se vyhnout konzumaci velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30 objemových % alkoholu), protože požití alkoholu může vést ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků.

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Není známo, zda se dimethyl-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Tecfidera. Je nutno posoudit prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 10 %) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příhody (tzn. průjem, nauzea, bolest břicha, bolest v horní části břicha). Zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příznaky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, kteří zrudnutí a gastrointestinální příznaky pociťují, tyto příznaky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby přípravkem Tecfidera. Nejčastěji

hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby (incidence >1 %) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera byly zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální příhody (4 %).

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvenční kategorie
Infekce a infestace	Gastroenteritida	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Není známo
	Herpes zoster	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie	Časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Anafylaxe	Není známo
	Dyspnoe	Není známo
	Hypoxie	Není známo
	Hypotenze	Není známo
	Angioedém	Není známo
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka)	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Gastritida	Časté

	Gastrointestinální porucha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté
	Poškození jater indukované lékem	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopecie	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Ketony naměřené v moči	Velmi časté
	Přítomnost albuminu v moči	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zrudnutí (návaly horka)

V placebem kontrolovaných studiích došlo ke zvýšení incidence zrudnutí (34 % vs. 4 %) a návalů horka (7 % vs. 2 %) ve skupině pacientů, kterým byl podáván přípravek Tecfidera, oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Zrudnutí je většinou popisováno jako zčervenání nebo nával horka, ale zrudnutí se častěji vyskytují v první fázi léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zaznamenány příhody zrudnutí, se tyto příhody mohou vyskytovat v průběhu celé léčby přípravkem Tecfidera. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírnějšího či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených přípravkem Tecfidera 3 % léčbu z důvodů zrudnutí přerušilo. Incidence závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným zarudnutím kůže (erytém), vyrážkou či pruritem se objevila u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera (viz bod 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinální příhody

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

Funkce jater

Na základě údajů z placebem kontrolovaných studií vykazovala většina pacientů, u kterých došlo ke zvýšení jaterních transamináz, hodnoty odpovídající méně než 3násobku horní hranice normálních hodnot (ULN). Nárůst incidence zvýšení jaterních transamináz u pacientů při léčbě přípravkem Tecfidera ve srovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán většinou během prvních šesti měsíců léčby. Zvýšení alanin-aminotransferázy (ALT) a aspartát-aminotransferázy (AST) \geq 3násobek ULN byla zaznamenána u 5 % resp. 2 % pacientů na placebo a u 6 % resp. 2 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. K ukončení léčby z důvodu zvýšených jaterních transamináz došlo v < 1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených přípravkem Tecfidera nebo placebem. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin transamináz \geq 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN.

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

Lymfopenie

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů ($>$ 98 %) před zahájením léčby normální hodnoty lymfocytů. Při léčbě přípravkem Tecfidera klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů $<$ $0,5 \times 10^9/l$ byly prokázány u $<$ 1 % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera. U jednoho pacienta léčeného přípravkem Tecfidera byl zjištěn počet lymfocytů $<$ $0,2 \times 10^9/l$, kdežto u pacientů léčených placebem se tato hodnota neobjevila.

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

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

Infekce včetně PML a oportunních infekcí

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

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

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

V souvislosti s užíváním přípravku Tecfidera byly hlášeny infekce *varicella zoster* virem. V probíhající dlouhodobé prodloužené studii, ve které bylo 1736 pacientů s RS léčeno přípravkem Tecfidera, došlo přibližně u 5 % subjektů k jedné nebo více příhodám infekce *varicella zoster* virem, přičemž většina těchto případů byla mírná až středně závažná. Většina subjektů, včetně těch, u kterých se vyskytla

závažná infekce *varicella zoster* virem, měla počty lymfocytů nad dolním limitem normálních hodnot. U většiny subjektů, jejichž počty lymfocytů se zároveň pohybovaly pod LLN, byla lymfopenie vyhodnocena jako středně závažná nebo závažná. Po uvedení přípravku na trh byla většina případů infekce *varicella zoster* virem nezávažná a infekce odezněla s léčbou. K dispozici jsou jen omezené údaje o absolutním počtu lymfocytů (ALC) u pacientů s infekcí *varicella zoster* virem po uvedení přípravku na trh. Z hlášení však vyplývá, že většina pacientů měla středně závažnou lymfopenii ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) nebo závažnou lymfopenii ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) (viz bod 4.4).

Laboratorní abnormality

V placebem kontrolovaných studiích byla naměřena vyšší hodnota ketonů v moči (1+ nebo výše) u pacientů léčených přípravkem Tecfidera (45 %) ve srovnání s placebovou skupinou (10 %). Nepříznivé klinické projevy s tím související však v rámci studií nebyly pozorovány.

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Tecfidera u pediatrických pacientů ve věku do 18 let s roztroušenou sklerózou nebyla dosud stanovena. V malé, 24 týdnů trvající, otevřené, nekontrolované studii u pediatrických pacientů ve věku od 13 do 17 let s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; populace pro hodnocení bezpečnosti, n = 22) s následnou, 96 týdnů trvající, rozšířenou studií (240 mg dvakrát denně; populace pro hodnocení bezpečnosti, n = 20) se bezpečnostní profil jevil být podobný profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX07

Mechanismus účinku

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

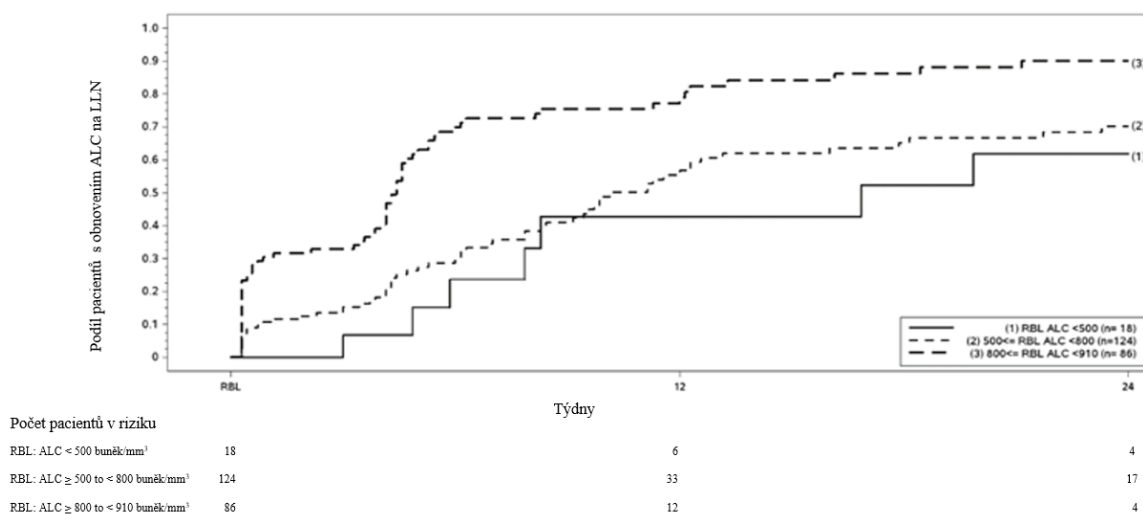
Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitní systém

Dimethyl-fumarát prokázal v předklinických i klinických studiích své protizánětlivé a imunomodulační účinky. Dimethyl-fumarát a monomethyl-fumarát, což je primární metabolit dimethyl-fumarátu, významně potlačovaly aktivaci imunitních buněk a následné uvolňování proinflamatorních cytokinů při odpovědi na zánětlivé podněty v předklinických modelech. V rámci klinických studií s pacienty s lupénkou ovlivňoval dimethyl-fumarát fenotypy lymfocytů pomocí down-regulace proinflamatorních skupin cytokinů (T_{H1} , T_{H17}) a modulaci směrem k antiinflamatorním cytokinům (T_{H2}). Dimethyl-fumarát má prokazatelně terapeutický účinek v mnohočetných modelech inflamatorního a neuroinflamatorního poškození. Ve studiích fáze III (studie DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) došlo u pacientů s roztroušenou sklerózou při léčbě přípravkem Tecfidera ke snížení počtu lymfocytů v průměru přibližně o 30 % oproti výchozí hodnotě během prvního roku podávání s následným dosažením ustáleného stavu. V těchto studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu přípravkem Tecfidera s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (LLN, 910 buněk/mm³), sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na LLN.

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

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova metoda; podíl pacientů zotavujících se na LLN ≥ 910 buněk/mm³ z výchozí hodnoty zotavení (RBL)



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

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

^a Pacienti s ALC < 910 a ≥ 800 buněk/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

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

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

^a Pacienti s ALC < 800 a ≥ 500 buněk/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

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

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

^a Pacienti s ALC < 500 buněk/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s dlouhotrvající závažnou lymfopenií.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Glatiramer -acetát
Klinické cílové parametry (endpointy)^a					
Počet pacientů	408	410	363	359	350
Roční výskyt relapsů	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Poměr výskytu (95% IS)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Počet relabujících	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 12 týdnů	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 24 týdnů	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MR cílové parametry (endpointy)^b					
Počet pacientů	165	152	144	147	161
Průměrný (medián) počet nově se zvětšujících T2 lézí v průběhu 2 let	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Průměrný poměr lézí (95% IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Průměrný (medián) počet Gd lézí po 2 letech	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Poměr šancí (OR) (95% IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Průměrný (medián) počet nových T1 hypointenzních lézí v průběhu 2 let	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Průměrný poměr lézí (95% IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVšechny analýzy klinických cílových parametrů (endpointů) byly intent-to-treat (analýza podle původního léčebného záměru); ^bMR analýza použila MR kohortu
*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; # statisticky nevýznamné

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

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

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

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

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

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

Pediatrická populace

Přípravek Tecfidera byl hodnocen v prospektivní, otevřené, nekontrolované studii prováděné u 22 pediatrických pacientů ve věku 13 až 17 let (4 pacienti ve věku ≤ 14 let) s RR RS. Pacientům byl podáván přípravek Tecfidera v dávce 120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů. Medián počtu nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí se změnil ze 2 v 8týdenním období před léčbou na 0 v posledních 8 týdnech léčby (medián změny -2, n = 16). Pacienti následně vstoupili do rozšířené studie trvající dalších 96 týdnů. Mezi 10 pacienty s MR údaji z období mezi 64. a 72. týdnem rozšířené studie byl medián počtu pacientů s novými nebo nově se zvětšujícími T2-hyperintenzními lézemi 0 (rozsah 0,2). Během celého léčebného období (120 týdnů) byla roční míra relapsů (ARR) 0,2, což ve srovnání s rokem před zahájením léčby představuje relativní snížení relapsů o 84,5 % (n = 20; 95% IS [66,8; 92,8], p < 0,0001). Tyto údaje je třeba brát v úvahu obezřetně, s ohledem na omezení designu studie (žádné kontrolní rameno, srovnání před dávkou *versus* po dávce) (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Linearita

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

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

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

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RR RS ($n = 21$). Farmakokinetika přípravku Tecfidera u těchto dospívajících pacientů vykazovala obdobné vlastnosti jako farmakokinetika, která byla dříve pozorována u dospělých pacientů (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{hod.}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, což odpovídá celkové denní hodnotě AUC 7,24 h.mg/l).

Poruchy funkce ledvin

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

Poruchy funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Mutageneze

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

Kancerogeneze

Studie karcinogenity byly prováděny u myši a potkanů při podávání dimethyl-fumarátu po dobu 2 let. Dimethyl-fumarát byl aplikován perorálně v dávkách 25, 75, 200 a 400 mg/kg/den u myši a v dávkách 25, 50, 100 a 150 mg/kg/den u potkanů. U myši se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu při dávce 75 mg/kg/den, což odpovídá expozici (AUC) při doporučené dávce u člověka. Výskyt renálního tubulárního karcinomu se u potkanů zvýšil při aplikaci 100 mg/kg/den. Jedná se o přibližně dvojnásobnou expozici ve srovnání s doporučenou dávkou u člověka. Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Výskyt papilomu skvamózních buněk a karcinomu nežlázatého žaludku (předžaludku) se u myši zvýšil

při expozici ekvivalentní doporučené dávce u člověka. U potkanů se výskyt těchto nádorů zvýšil při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce pro člověka (na základě AUC). Předžaludky u hlodavců nejsou podobny žádné anatomické struktuře u člověka.

Toxikologie

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

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

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

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

Reprodukční toxicita

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

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

Při perorální aplikaci dimethyl-fumarátu březím ramlicím (králičím samicím) během organogeneze v dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den nedošlo k žádným nežádoucím účinkům na vývoj embryí a plodů. Při 7násobné dávce oproti doporučené na základě AUC došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic a při 16násobné dávce oproti doporučené podle AUC se objevil zvýšený počet abortů.

Pokud byl dimethyl-fumarát podáván perorálně březím a laktujícím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den, došlo ke snížení tělesné hmotnosti F1 potomstva a opožděnému pohlavnímu

dozrávání F1 samců při 1 násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na plodnost F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky (mikrotablety s acidorezistentním obalem)

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

Obal tobolky

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

Potiskový inkoust (černý inkoust)

Šelak
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. ledna 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 20. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2022

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