

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 120 mg.

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje dimethylis fumaras 240 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tecfidera 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

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

Tecfidera 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie přípravku Tecfidera zahrnovaly pouze omezený počet pacientů ve věku od 55 let, přičemž nebyl zahrnut dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, 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 s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

U dětí ve věku od 10 let do 12 let jsou k dispozici omezené údaje. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecfidera u dětí ve věku do 10 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolka se musí spolknout vcelku. Tobolka nebo její obsah se nesmí drtit, dělit, rozpouštět, cucat ani žvýkat, protože enterosolventní potah mikrotablet brání dráždivým účinkům na gastrointestinální trakt.

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

Funkce ledvin

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.

Funkce jater

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 ($\geq 2 \times$ ULN). K nástupu může dojít v řádu dnů, několika 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.

Lymfocyty

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 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 s opatrností. Léčba se nemá zahajovat u pacientů s těžkou 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 PML:

- U pacientů s prolongovanou těžkou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$), jež přetrvává více než 6 měsíců, je třeba léčbu ukončit.
- U pacientů se setrvalým středně těžkým 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 je počet lymfocytů nižší než 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 odstavec týkající se 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 je 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 může vést k vážnému zdravotnímu poškození.

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 těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě přípravkem Tecfidera, nicméně toto riziko nelze vyloučit ani u pacientů s lehkou lymfopenií.

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

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

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

Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML je nutné přerušit podávání přípravku Tecfidera a provést příslušná diagnostická vyšetření, včetně stanovení JCV DNA v mozkomíšním moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR). Příznaky PML mohou být podobné relapsu roztroušené sklerózy. Typické příznaky související s PML jsou různorodé, rozvíjejí se po dobu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla, nemotornost končetin, poruchy zraku a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti. Zvláštní pozornost mají přitom lékaři 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 pečovatele, 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 hodnocen 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 terapií modifikujících průběh onemocnění na přípravek Tecfidera. Je možné, že k rozvoji PML u pacientů léčených dimethyl-fumarátem přispívá i předchozí imunosupresivní terapie.

Případy PML byly hlášeny 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 terapie modifikující průběh onemocnění 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).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a jater, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen u pacientů se závažným aktivním gastrointestinálním onemocněním, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat s opatrností.

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 představovaly hypersenzitivní či anafylaktoidní reakci. Tyto nežádoucí účinky 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 (viz bod 4.8). 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 3 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 infekce neodezní.

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 těžké až těžké, prolongované lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně PML (viz bod 4.4, odstavec PML).

Infekce *varicella zoster* virem

Při léčbě přípravkem Tecfidera byly hlášeny případy pásového oparu (viz bod 4.8). 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. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby. U pacientů je třeba sledovat 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 se má zvážit pozastavení léčby až do odeznění infekce (viz bod 4.8).

Zahájení léčby

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

Fanconiho syndrom

Při používání léčivého přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové byly hlášeny případy Fanconiho syndromu. Vzhledem k tomu, že Fanconiho syndrom bývá obvykle reverzibilní, časná diagnóza syndromu a ukončení léčby dimethyl-fumarátem jsou důležitými kroky k zabránění následného poškození ledvin a osteomalacie. Nejdůležitějšími známkami jsou proteinurie, glykosurie (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 Fanconioho syndrom v potaz a provést příslušná vyšetření.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Chemoterapie, terapie imunosupresivy nebo kortikosteroidy

Přípravek Tecfidera nebyl hodnocen v kombinaci s chemoterapií či imunosupresivní léčbou, a proto je při souběžném podávání nutno postupovat s opatrností. V klinických studiích roztroušené sklerózy nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobě nasazenými intravenózními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

Vakcíny

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 RR RS 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 (*recall antigenu*) a konjugované polysacharidové vakcíny proti meningokokovým nákazám skupiny C (*neoantigenu*), zatímco imunitní odpověď na různé sérotypy nekonjugované 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny (na T-buňkách nezávislého antigenu) se u obou léčebných skupin lišila. Pozitivní imunitní odpovědi, definované jako ≥ 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 mají být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převyšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

Jiné deriváty kyseliny fumarové

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 interakcí.

Účinky jiných látek na dimethyl-fumarát

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

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

Konzumace středně velkého množství alkoholu neovlivnila expozici dimethyl-fumarátu a nebyla spojena se zvýšeným výskytem 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 alkohol může vést ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Účinky dimethyl-fumarátu na jiné látky

Indukční studie CYP *in vitro* neprokázaly vzájemné působení přípravku Tecfidera a perorální antikoncepce. Souběžné podávání přípravku Tecfidera s kombinovanou perorální antikoncepcí (norgestimát a ethinylestradiol) v *in vivo* studii nevyvolalo žádné významné změny v expozici perorální antikoncepci. Studie interakcí s perorální antikoncepcí obsahující 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

Na základě těhotenského registru a spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh jsou k dispozici údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300 až 1 000 ukončených těhotenství). V těhotenském registru pro přípravek Tecfidera bylo zdokumentováno 289 prospektivně shromážděných ukončených těhotenství u pacientek s RS exponovaných v průběhu těhotenství dimethyl-fumarátu. Medián délky expozice dimethyl-fumarátu byl 4,6 gestačního týdne, přičemž po šestém gestačním týdnu (44 ukončených těhotenství) byla expozice omezená. Expozice dimethyl-fumarátu v takto rané fázi těhotenství nenaznačuje žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu dimethyl-fumarátu ve srovnání s běžnou populací. Riziko delší expozice dimethyl-fumarátu nebo expozice v pozdějších stadiích těhotenství není známo.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Tecfidera v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. 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. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Tecfidera.

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 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zrudnutí (návaly horka) (35 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (tzn. průjem (14 %), nauzea (12 %), bolest břicha (10 %), bolest v horní části břicha (10 %)). 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 nežádoucí účinky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby přípravkem Tecfidera. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby jsou zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (4 %).

Ve fázích 2 a 3 klinických studií kontrolovaných placebem stejně jako nekontrolovaných studií 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.

Seznam 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 může zahrnovat další příznaky (např. pocit tepla, zčervenání, svědění a pocit pálení). Zrudnutí (návaly horka) se častěji vyskytují na začátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zrudnutí (návaly horka) zaznamenány, se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat v průběhu celé léčby přípravkem Tecfidera. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírného či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených přípravkem Tecfidera 3 % léčbu z důvodů zrudnutí (návalů horka) ukončilo. Incidence závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným erytémem, vyrážkou a/nebo pruritem se objevila u méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. průjem [14 % vs. 10 %], nauzea [12 % vs. 9 %], bolest v horní části břicha [10 % vs. 6 %], bolest břicha [9 % vs. 4 %], zvracení [8 % vs. 5 %] a dyspepsie [5 % vs. 3 %]) byla ve skupině pacientů léčených přípravkem Tecfidera vyšší ve srovnání s placebovou skupinou. Gastrointestinální nežádoucí účinky se většinou začínou vyskytovat v první fázi léčby (typicky během prvního měsíce) a u pacientů vykazujících gastrointestinální příznaky se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat přechodně 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 nežádoucích účinků přerušilo. Incidence závažných

gastrointestinálních nežádoucích účinků 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 aminotransferáz, hodnoty odpovídající méně než 3násobku ULN. Nárůst incidence zvýšení jaterních aminotransferáz u pacientů při léčbě přípravkem Tecfidera ve srovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán většinou během prvních šesti měsíců léčby. Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (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 aminotransferáz došlo v < 1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených přípravkem Tecfidera nebo placebem. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin aminotransferáz \geq 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2 násobek 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 aminotransferáz \geq 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2 násobek ULN), které ustoupily po přerušení léčby.

Lymfopenie

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů (> 98 %) před zahájením léčby normální počet 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. Lehká lymfopenie (počet lymfocytů $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $< 0,91 \times 10^9/l$) byla pozorována u 28 % pacientů; středně těžká 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; těžká lymfopenie (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 2 % pacientů. Ve skupině s těžkou 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, kteří ukončili léčbu přípravkem Tecfidera s počtem lymfocytů pod LLN, sledováni z hlediska obnovy počtu lymfocytů na LLN (viz bod 5.1).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U přípravku Tecfidera byly hlášeny případy infekce virem Johna Cunninghama (JCV) způsobujícím 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 1 pacienta užívajícího přípravek Tecfidera, který vykazoval prolongovanou těžkou lymfopenií (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 těžké a lehké 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 těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě přípravkem Tecfidera. Nicméně PML se vyskytla i u pacientů s lehkou lymfopenií. Většina případů z období po uvedení přípravku na trh se navíc vyskytla u pacientů ve věku > 50 let.

Infekce *varicella zoster* virem

V souvislosti s přípravkem Tecfidera byly hlášeny infekce *varicella zoster* virem. V dlouhodobé prodloužené studii, ve které bylo léčeno 1 736 pacientů s RS, došlo přibližně u 5 % subjektů k jedné nebo více příhodám infekce *varicella zoster* virem, přičemž 42 % bylo mírných, 55 % středně závažných a 3 % byly závažné. Doba do nástupu od první dávky přípravku Tecfidera se pohybovala přibližně od 3 měsíců do 10 let. U čtyř pacientů se vyskytly závažné příhody, které všechny odezněly. 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 těžká nebo těžká. 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 těžkou lymfopenii ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) nebo těžkou 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.

Pediatriká populace

V otevřeném, randomizovaném, aktivně kontrolovaném hodnocení s délkou trvání 96 týdnů byli pediatričtí pacientů s RR RS ($n = 7$ ve věku od 10 let do méně než 13 let a $n = 71$ ve věku od 13 let do méně než 18 let) léčeni dávkou 120 mg dvakrát denně po dobu 7 dní a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl podobný dříve pozorovanému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Design klinického hodnocení u pediatrické populace se lišil od designu placebem kontrolovaných klinických hodnocení u dospělých. Proto nelze vyloučit vliv designu klinického hodnocení na numerické rozdíly v nežádoucích účincích mezi pediatrickou a dospělou populací. Gastrointestinální poruchy, stejně jako respirační, hrudní a mediastinální poruchy a nežádoucí účinky zahrnující bolest hlavy a dysmenoreu byly u pediatrické populace hlášeny častěji (≥ 10 %) než u dospělé populace. Tyto nežádoucí účinky byly u pediatrických pacientů hlášeny v následujících procentuálních zastoupeních:

- Bolest hlavy byla hlášena u 28 % pacientů léčených přípravkem Tecfidera oproti 36 % pacientů léčených interferonem beta-1a.

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

V malé, 24týdenní, otevřené, nekontrolované studii u pediatrických pacientů s RR RS ve věku od 13 let do 17 let (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; n = 22) s následnou rozšířenou studií trvající 96 týdnů (240 mg dvakrát denně; n = 20) byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu 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 bezpečnostnímu profilu přípravku 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-dependenčních antioxidačních genů (např. NAD(P)H dehydrogenáza, chinon 1; [NQO1]).

Farmakodynamické účinky

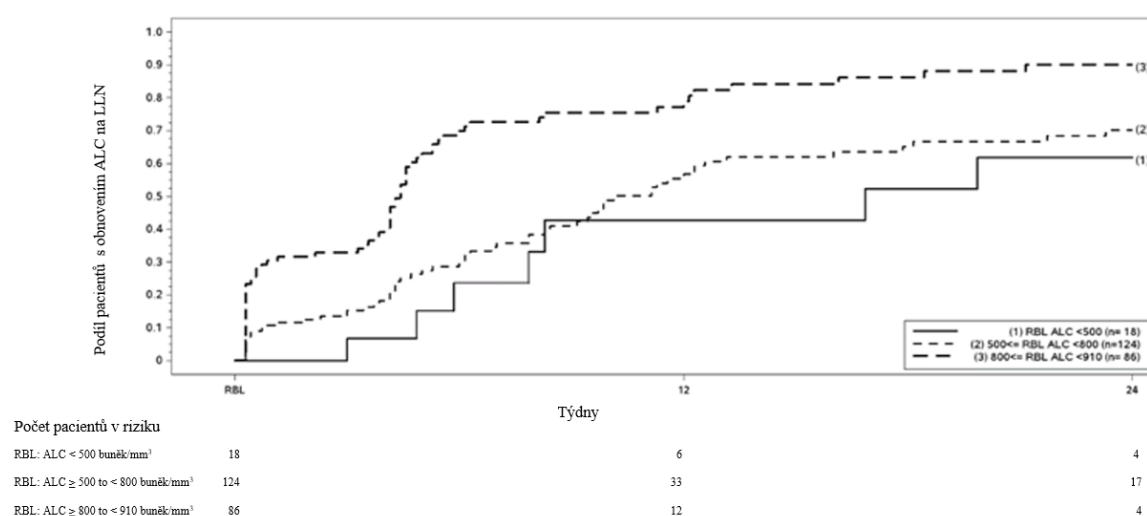
Účinky na imunitní systém

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 3 (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 s počtem lymfocytů pod dolní hranici normálních hodnot (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), 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 prolongované těžké lymfopenie. Výchozí hodnota zotavení (*recovery baseline*, RBL) byla definována jako poslední ALC při léčbě před jejím ukončením. Odhadované podíly pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou 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/ mm^3 ($0,9 \times 10^9/l$) z výchozí hodnoty zotavení (RBL)



Poznámka: 500 buněk/ mm^3 , 800 buněk/ mm^3 , 910 buněk/ mm^3 odpovídá $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ a $0,9 \times 10^9/l$, v uvedeném pořadí.

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

Počet pacientů v riziku s lehkou 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 < $0,9 \times 10^9/l$ a $\geq 0,8 \times 10^9/l$ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

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

Počet pacientů v riziku se středně těžkou 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 < $0,8 \times 10^9/l$ a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

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

Počet pacientů v riziku s těžkou 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 $ALC < 0,5 \times 10^9/l$ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s relabující-remitující formou RR RS 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 tabulka 4) 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 MR vyšetření mozku potvrzující nejméně jednu gadolinium enhancující lézi (Gd+). Ve studii CONFIRM se zaslepeným hodnotitelem (tzn. lékař/zkoušející hodnotící odpověď na léčbu ve studii neví, jaká léčba byla použita) byl použit jako referenční komparátor glatiramer-acetát.

U studie DEFINE byly mediány pro základní charakteristiku pacienta následující: věk 39 let, délka nemoci 7,0 let a EDSS skóre 2,0. Kromě toho 16 % pacientů mělo skóre EDSS > 3,5, 28 % mělo ≥ 2 relapsy v předchozím roce a 42 % bylo předlčeno jiným schváleným typem léčby RS. V MR kohortě mělo 36 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, na počátku Gd+ léze (průměrný 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 (průměrný 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 studie CONFIRM, kterým byla hodnota roční frekvence relapsů (*annualised relapse rate*, ARR) po dvou letech léčby.

Tabulka 4: Klinické a MR cílové parametry ve studiích DEFINE a CONFIRM

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Glatiramer -acetát
Klinické cílové parametry^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)

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Placebo	Tecfidera 240 mg dvakrát denně	Glatiramer -acetát
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 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^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 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 o síle 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 o síle 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 progresy 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 progresy onemocnění nebyla jasně stanovena. S ohledem na design studií byla vysoká aktivita onemocnění definována následovně:

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při perorálním podání dimethyl-fumarátu dochází k jeho rychlé presystemické hydrolyze esterázami a je přeměněn na primární metabolit, monomethyl-fumarát, jenž 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, které jsou chráněny enterosolventním potahem, 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 byly podány 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 klinicky 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 gastrointestinálních nežádoucích účinků (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 dimethyl-fumarátu 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 od 65 let.

Porucha 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.

Porucha 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.

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; $AUC_{0-12hod.}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, což odpovídá celkové denní hodnotě AUC 7,24 h.mg/l).

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.

Genotoxicita

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 *in vivo* mikronukleus testu u potkanů.

Kancerogenita

Studie kancerogenity 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. U potkanů se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu a testikulárního adenomu z Leydigových buněk při dávce 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 2krát vyšší expozici než v případě doporučené dávky u člověka. Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Výskyt papilomu skvamózních buněk a karcinomu nezlaznatého 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 chronické toxicity u psů byla založena na perorální aplikaci tobolek obsahujících dimethyl-fumarát.

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

Reprodukční a vývojová 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 fertilitu 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 fertilitu 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 embryofetální vývoj. 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 dozrání F1 samců při 11násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na fertilitu F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

Toxicita u mláďat

Dvě studie toxicity u juvenilních potkanů s denním perorálním podáváním dimethyl-fumarátu od 28. postnatálního dne (*postnatal day*, PND) do 90-93. PND (odpovídající přibližně věku 3 roky a více u člověka) odhalily podobnou toxicitu pro cílové orgány v ledvinách a předžaludku jako u dospělých zvířat. V první studii neovlivnil dimethyl-fumarát vývoj, neurobehaviorální příznaky ani fertilitu samců

a samic až do nejvyšší dávky 140 mg/kg/den (přibližně 4,6násobek doporučené dávky pro člověka na základě omezených údajů AUC u pediatrických pacientů). Podobně nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční orgány a přídatné pohlavní žlázy až do nejvyšší dávky dimethyl-fumarátu 375 mg/kg/den ve druhé studii u samců juvenilních potkanů (přibližně 15násobek domnělé AUC při doporučené pediatrické dávce). U samců juvenilních potkanů však byly evidentní snížený obsah minerálů v kostech a snížená hustota ve stehenní kosti a bederních obratlech. Změny v hustotě kostí byly též zaznamenány u juvenilních potkanů po perorálním podání diroximel-fumarátu, dalšího esteru kyseliny fumarové, který je v podmínkách *in vivo* metabolizován na stejný aktivní metabolit monomethyl fumarát. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických změn u juvenilních potkanů odpovídá přibližně 1,5násobku předpokládané AUC při doporučené pediatrické dávce. Souvislost účinků na kosti s nižší tělesnou hmotností je možná, ale nelze vyloučit zapojení přímého účinku. Nálezy v kostech mají pro dospělé pacienty omezený význam. Význam pro pediatrické pacienty není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky (mikrotablety s enterosolventním potahem)

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Mastek
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Triethyl-citrát
Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu (1:1)
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1) disperze 30%
Simetikon
Natrium-lauryl-sulfát
Polysorbát 80

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Brilantní modř FCF (E 133)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust (černý inkoust)

Šelak
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

120mg enterosolventní tvrdé tobolky

14 enterosolventních tvrdých tobolek v PVC/PE/PVDC-PVC Al blistrech.

240mg enterosolventní tvrdé tobolky

56 nebo 168 enterosolventních tvrdých tobolek v PVC/PE/PVDC-PVC Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2024

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