

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tecfidera 120 mg gastrorezistentne trde kapsule

Tecfidera 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tecfidera 120 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

Tecfidera 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 240 mg dimetilfumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna trda kapsula

Tecfidera 120 mg gastrorezistentne trde kapsule

Zelene in bele gastrorezistentne trde kapsule, velikosti 0, z napisom 'BG-12 120 mg', ki vsebujejo mikrotablete.

Tecfidera 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

Zelene gastrorezistentne trde kapsule, velikosti 0, z napisom 'BG-12 240 mg', ki vsebujejo mikrotablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tecfidera je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 13 let ali več, z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Začetni odmerek je 120 mg dvakrat na dan. Po 7 dneh je treba odmerek zvišati na priporočeni vzdrževalni odmerek 240 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek, ne sme vzeti dvojnega odmerka. Bolnik sme vzeti izpuščen odmerek le, če so med odmerkoma minile 4 ure. V nasprotnem primeru mora bolnik počakati do naslednjega načrtovanega odmerka.

Začasno zmanjšanje odmerka na 120 mg dvakrat na dan lahko zmanjša pojav vročinskega obilvanja in prebavnih neželenih učinkov. V 1 mesecu je treba ponovno preiti na priporočeni vzdrževalni odmerek 240 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Tecfidera se jemlje s hrano (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki imajo prebavne neželene učinke ali vročinsko obilvanje, lahko jemanje zdravila Tecfidera s hrano izboljša prenašanje (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe

Pri kliničnih študijah z zdravilom Tecfidera je bila izpostavljenost bolnikov, starih 55 let in več, majhna, in ni vključevala zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.2). Na podlagi načina delovanja učinkovine ni teoretičnih razlogov, ki bi narekovali zmanjšanje odmerka za starejše bolnike.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Zdravila Tecfidera niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Na podlagi kliničnih farmakoloških študij prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo ledvično ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, starih 13 let ali več, je odmerjanje enako. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Pri otrocih, starih od 10 do 12 let, so na voljo omejeni podatki.

Varnost in učinkovitost zdravila Tecfidera pri otrocih, starih manj kot 10 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsule ali njene vsebine se ne sme drobiti, deliti, topiti, sesati ali žvečiti, saj enterična obloga mikrotablet preprečuje draženje črevesja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Domnevna ali potrjena progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvni/laboratorijski testi

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, opazili spremembe ledvičnih laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen teh sprememb ni znan. Ocena delovanja ledvic (npr. kreatinin, dušik sečnine v krvi in analiza urina) se priporoča pred začetkom zdravljenja, 3 in 6 mesecev po zdravljenju, vsakih 6 do 12 mesecev zatem, ter kot je klinično indicirano.

Zaradi zdravljenja z dimetilfumaratom lahko nastanejo okvare jeter, povzročene z zdravilom, vključno z zvišanjem jetrnih encimov (≥ 3 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal – ULN)) in zvišanjem koncentracije celotnega bilirubina (≥ 2 ULN). Okvare jeter se lahko pojavijo takoj, po več tednih zdravljenja ali kasneje. Po prekinitvi zdravljenja so ugotavljali, da neželeni učinki izzvenijo. Določanje aktivnosti serumskih aminotransferaz (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) in koncentracije celotnega bilirubina je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in tudi med zdravljenjem, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, se lahko razvije limfopenija (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tecfidera je treba izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Če je ugotovljeno, da je število limfocitov pod normalno vrednostjo, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tecfidera podrobno oceniti možne vzroke. Dimetilfumarata niso preučili pri bolnikih z obstoječim nizkim številom limfocitov, zato je potrebna pri zdravljenju teh bolnikov previdnost. Zdravljenja z zdravilom Tecfidera se ne sme začeti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začetku zdravljenja je treba vsake 3 mesece izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Pri bolnikih z limfopenijo se priporoča okrepljeno spremljanje zaradi povečanega tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), in sicer:

- Zaradi povečanega tveganja za PML je treba zdravljenje z zdravilom Tecfidera prekiniti pri bolnikih z dolgotrajno hudo limfopenijo (število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja več kot 6 mesecev.
- Pri bolnikih s trajnim zmernim zmanjšanjem absolutnega števila limfocitov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ za več kot 6 mesecev je treba ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Tecfidera.
- Pri bolnikih s številom limfocitov pod normalno vrednostjo (lower limit of normal - LLN), opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija, je priporočeno redno spremljanje absolutnega števila limfocitov. Upoštevati je treba dodatne dejavnike, ki bi lahko še povečali posamezno tveganje za PML (glejte spodnje podpoglavje o PML).

Število limfocitov je treba spremljati do okrevanja (glejte poglavje 5.1). Če ni drugih možnosti zdravljenja, je ob okrevanju treba odločitev o tem, ali po prekinitvi dajanja zdravila Tecfidera med zdravljenjem ponovno začeti z dajanjem tega zdravila ali ne, sprejeti na podlagi klinične presoje.

Slikanje z magnetno resonanco (slikanje z MR)

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tecfidera naj bi bilo za referenco na voljo izhodiščno slikanje z MR (običajno opravljeno v obdobju 3 mesecev). Potrebo po dodatnem slikanju z MR je treba pretehtati v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili. Slikanje z MR je mogoče šteti za del okrepljenega spremljanja pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za PML. Če obstaja klinični sum na PML, je treba v diagnostične namene slikanje z MR izvesti takoj.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, so poročali o PML (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JC) in ki je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost.

V začetni fazi limfopenije (število limfocitov pod LLN) so se pri uporabi dimetilfumarata in drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, pojavili primeri PML. Dolgotrajna zmerna do huda limfopenija naj bi povečala tveganje za PML pri jemanju zdravila Tecfidera, vendar pa tveganja ni mogoče izključiti pri bolnikih z blago obliko limfopenije.

Dodatni dejavniki, ki bi lahko prispevali k večjemu tveganju za PML v začetni fazi limfopenije, so:

- trajanje zdravljenja z zdravilom Tecfidera. Primeri PML so se pojavili po približno 1 do 5 letih zdravljenja, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana;
- močno zmanjšanje števila celic T CD4+ in zlasti CD8+, ki so pomembne za imunsko obrambo (glejte poglavje 4.8) in
- predhodno imunosupresivno ali imunomodulatorno zdravljenje (glejte spodaj).

S pregledom bolnika mora zdravnik oceniti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Tecfidera in izvesti ustrezno diagnostično vrednotenje, vključno z določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR). Simptomi PML so lahko podobni recidivu MS. Značilni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, se razvijajo tekom več dni ali tednov in vključujejo napredujočo šibkost ene strani telesa ali okorelost udov, motnje vida ter spremembe mišljenja, spomina in orientacije, ki povzročijo zmedenost in osebnostne spremembe. Zdravniki morajo biti še posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo. Bolnikom je treba poleg tega naročiti, da naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerje ali negovalce, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Do PML lahko pride le ob okužbi z virusom JC. Upoštevati je treba, da vpliv limfopenije na točnost testiranja prisotnosti protiteles na virus JC v serumu ni bil raziskan pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prav tako je treba opozoriti, da negativni rezultat testiranja prisotnosti protiteles na virus JC (ob normalnem številu limfocitov) ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC.

Če bolnik razvije PML, je treba jemanje zdravila Tecfidera trajno prekiniti.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili

Študije, ki bi ocenjevale učinkovitost in varnost zdravila Tecfidera pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugih zdravljenj, ki spreminjajo potek bolezni, na zdravljenje z zdravilom Tecfidera, niso bile izvedene. Prispevek predhodnega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili na razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, je možen.

Primeri PML so se pojavili pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z natalizumabom, pri katerem obstaja tveganje za PML. Zdravniki se morajo zavedati, da primeri PML, ki so se pojavili po nedavni prekinitvi zdravljenja z natalizumabom, morda niso povezani z limfopenijo.

Poleg tega se je večina potrjenih primerov PML z zdravilom Tecfidera pojavila pri bolnikih s predhodnim imunomodulatornim zdravljenjem.

Pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugega zdravljenja, ki spreminja potek bolezni, na zdravljenje z zdravilom Tecfidera, je treba za preprečevanje aditivnega učinka na imunski sistem in sočasnega zmanjševanja tveganja reaktivacije MS upoštevati razpolovno dobo in način delovanja drugega zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tecfidera je priporočljivo izvesti preiskavo celotne krvne slike, ki jo je treba izvajati tudi redno med zdravljenjem (glejte podpoglavje Krvni/laboratorijski testi zgoraj).

Huda okvara ledvic in jeter

Zdravila Tecfidera niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Huda aktivna bolezen prebavil

Zdravila Tecfidera niso preučili pri bolnikih s hudo aktivno boleznijo prebavil, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Vročinsko oblikvanje

V kliničnih preskušanjih je 34 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, doživelo vročinsko oblikvanje, pri večini bolnikov je bilo blago ali zmerno. Podatki iz študij pri zdravih prostovoljcih kažejo, da vročinsko oblikvanje, povezano z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. Kratek cikel zdravljenja s 75 mg acetilsalicilne kisline brez gastrorezistentne obloge lahko pomaga bolnikom z neznosnim vročinskim oblikvanjem (glejte poglavje 4.5). V dveh študijah na zdravih prostovoljcih sta se pojavljanje in resnost vročinskega oblikvanja v času odmerjanja zmanjšala.

V kliničnih preskušanjih so 3 bolniki od skupaj 2.560 bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživeli resne simptome vročinskega obliivanja, ki so bili verjetno preobčutljivostne ali anafilaktoidne reakcije. Ti dogodki niso bili življenjsko nevarni, vendar so povzročili hospitalizacijo. Zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, in bolnike, je treba opozoriti na možnost hudih reakcij vročinskega obliivanja (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Anafilaktične reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih anafilaksije/anafilaktoidne reakcije po uporabi zdravila Tecfidera. Simptomi lahko obsegajo dispnejo, hipoksijo, hipotenzijo, angioedem, izpuščaj ali urtikarijo. Mehanizem anafilaksije, ki jo povzroča dimetilfumarat, je neznan. Te reakcije navadno nastopijo po prvem odmerku, lahko pa se pojavijo tudi kadar koli med zdravljenjem, lahko so resne in smrtno nevarne. Bolnike je treba poučiti, naj v primeru pojava znakov ali simptomov anafilaksije prenehajo jemati zdravilo Tecfidera in poiščejo takojšnjo medicinsko pomoč. Zdravila ne smejo spet začeti jemati (glejte poglavje 4.8).

Okužbe

V študijah 3. faze, nadzorovanih s placebom, je bila incidenca okužb (60 % v primerjavi z 58 %) in resnih okužb (2 % v primerjavi z 2 %) podobna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera in placebom. Vendar pa je treba zaradi imunomodulacijskih lastnosti zdravila Tecfidera (glejte poglavje 5.1) premisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tecfidera in pred ponovno uvedbo zdravljenja spet oceniti koristi in tveganja, če se pri bolniku razvije resna okužba. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Tecfidera, je treba naročiti, da zdravniku poročajo o simptomih okužb. Bolniki z resnimi okužbami se ne smejo začeti zdraviti z zdravilom Tecfidera, dokler okužba(e) ne izzveni(jo).

Pri bolnikih s številom limfocitov $< 0,8 \times 10^9/l$ ali $< 0,5 \times 10^9/l$ niso opazili zvišanja incidence resnih okužb (glejte poglavje 4.8). Če se zdravljenje v primeru zmerne do hude dolgotrajne limfopenije nadaljuje, ni mogoče izključiti tveganja oportunistične okužbe, vključno s PML (glejte poglavje 4.4, podpoglavje PML).

Okužbe s herpesom zostrom

V povezavi z zdravilom Tecfidera so se pojavili primeri herpesa zostra. Večina teh primerov je poročala o ne-resnih neželenih učinkih, vendar pa so poročali tudi o primerih resnih neželenih učinkov, med drugim o diseminiranem herpesu zostrom, oftalmičnem herpesu zostrom, ušesnem herpesu zostrom, nevrološki okužbi s herpesom zostrom, meningoencefalitisu zaradi herpesa zostra in meningomielitisu zaradi herpesa zostra. Ti dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnike, ki jemljejo zdravilo Tecfidera, spremljajte glede znakov in simptomov herpesa zostra, zlasti če obstajajo poročila o sočasni limfocitopeniji. Če se pojavi herpes zoster, je treba uvesti ustrezno zdravljenje za herpes zoster. Pri bolnikih z resnimi okužbami je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tecfidera, dokler okužba ne izzveni (glejte poglavje 4.8).

Uvajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Tecfidera je treba uvajati postopoma, da zmanjšamo pogostnost vročinskega obliivanja in neželenih učinkov na prebavila (glejte poglavje 4.2).

Fanconijev sindrom

O primerih Fanconijevega sindroma so poročali v povezavi s kombinacijo zdravila, ki vsebuje dimetilfumarat in druge estre fumarne kisline. Zgodnje diagnosticiranje Fanconijevega sindroma in prekinitve zdravljenja z dimetilfumaratom sta pomembna za preprečevanje pojava ledvične okvare in osteomalacije, saj je sindrom običajno reverzibilen. Najpomembnejši znaki so proteinurija, glukozurija (z normalnimi ravnmi sladkorja v krvi), hiperaminoacidurija in fosfaturija (po možnosti sočasno s hipofosfatemijo). Napredovanje sindroma lahko vključuje simptome, kot so poliurija, polidipsija in

oslABLJena moč proksimalnih mišic. V redkih primerih hipofosfatemične osteomalacije z nelokalizirano bolečino v kosteh se lahko pojavijo zvišane ravni alkalne fosfataze v serumu in stresni zlomi. Pomembno je vedeti, da se Fanconijev sindrom lahko pojavi tudi brez zvišanih ravni kreatinina ali nizke hitrosti glomerularne filtracije. Če so simptomi dvoumni, je treba pomisliti tudi na Fanconijev sindrom in opraviti ustrezne preiskave.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih in odraslih bolnikih kvalitativno podoben, zato opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za pediatrične bolnike. Za kvantitativne razlike v varnostnem profilu glejte poglavje 4.8.

Dolgoročna varnost zdravila Tecfidera v pediatrični populaciji še ni bila dokazana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Tecfidera niso preučili v kombinaciji z zdravili proti novotvorbam ali imunosupresivi, zato je potrebna pri sočasni uporabi s temi zdravili previdnost. V kliničnih študijah z multiplo sklerozo sočasno zdravljenje recidivov s kratkim ciklom intravenskih kortikosteroidov ni bilo povezano s klinično pomembnim zvišanjem okužb.

Med zdravljenjem z zdravilom Tecfidera lahko pride v poštev sočasna uporaba neživih cepiv v skladu z nacionalnimi programi cepljenja. V klinični študiji, ki je zajela vsega skupaj 71 bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, so bolniki, ki so prejeli zdravilo Tecfidera v odmerku 240 mg dvakrat na dan, vsaj 6 mesecev (n=38) ali nepegilirani interferon vsaj 3 mesece (n=33), razvili primerljiv imunski odziv (definiran kot ≥ 2 -kratno zvečanje titra pred cepljenjem na titer po cepljenju) na tetanusni toksoid (spominski antigen) in na konjugirano meningokokno C polisaharidno cepivo (neoantigen), medtem ko je imunski odziv na različne serotipe nekonjugiranega 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (od celic T neodvisni antigen) variiral v obeh zdravljenih skupinah. Pozitiven imunski odziv, opredeljen kot ≥ 4 -kratno zvečanje titra protiteles proti trem cepivom, je doseglo manj preiskovancev v obeh zdravljenih skupinah. Opazili so manjše številčne razlike v odzivu na tetanusni toksoid in prevmokokni polisaharid serotipa 3 v korist nepegiliranega interferona.

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti živih atenuiranih cepiv pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tecfidera, ni na voljo. Živa cepiva lahko predstavljajo večje tveganje za klinične okužbe, zato jih bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Tecfidera, ni dovoljeno dati, razen v izjemnih primerih, ko je to možno tveganje za posameznika manjše, kot tveganje, če ne bi bil cepljen.

Med zdravljenjem z zdravilom Tecfidera se je treba sočasni uporabi z drugimi derivati fumarne kisline (lokalni ali sistemski) izogniti.

Pri ljudeh dimetilfumarat izčrpno presnovijo esteraze, preden doseže sistemski obtok in se nadalje presnovi v ciklu trikarboksilne kisline, pri katerem ne sodeluje sistem citokroma P450 (CYP). Možnih tveganj medsebojnega delovanja zdravil v študijah *in vitro* zaviranja in indukcije CYP, študiji p-glikoproteina ali študijah vezave beljakovin dimetilfumarata in monometilfumarata (primarnega presnovka dimetilfumarata) niso opredelili.

Zdravili, ki se pri bolnikih z multiplo sklerozo pogosto uporabljata, intramuskularni interferon beta-1a in glatiramer acetat, so klinično preskusili glede možnih medsebojnih delovanj z dimetilfumaratom; spremembe farmakokinetičnega profila dimetilfumarata niso ugotovili.

Dokazi, pridobljeni v študijah na zdravih prostovoljcih, kažejo, da vročinsko obilvanje, povezano z zdravilom Tecfidera, verjetno posredujejo prostaglandini. V dveh študijah na zdravih prostovoljcih je odmerjanje 325 mg (ali ustreznika) acetilsalicilne kisline brez gastrorezistentne obloge 30 minut pred uporabo zdravila Tecfidera, ki je trajalo 4 dni oziroma 4 tedne, ni spremenilo farmakokinetičnega profila zdravila Tecfidera. Pred dajanjem acetilsalicilne kisline skupaj z zdravilom Tecfidera bolnikom

z recidivno-remitentno multiplo sklerozo je treba pretehtati možna tveganja, povezana z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino. Dolgotrajne (> 4 tednov) neprekinjene uporabe acetilsalicilne kisline niso raziskovali (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (kot so aminoglikozidi, diuretiki, nesteroidna protivnetna zdravila ali litij) lahko poveča možnost neželenih učinkov na ledvice (npr. proteinurija, glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tecfidera (glejte poglavje 4.4 Krvni/laboratorijski testi).

Uživanje zmernih količin alkohola ni spremenilo izpostavljenosti dimetilfumaratu in ni bilo povezano z zvišanjem neželenih učinkov. Uživanju velikih količin močnih alkoholnih pijač (več kot 30 vol. %) se je treba eno uro pred jemanjem in eno uro po jemanju zdravila Tecfidera izogibati, ker alkohol lahko zviša pogostnost neželenih učinkov na prebavila.

Študije induciranja CYP *in vitro* niso pokazale medsebojnega delovanja med zdravilom Tecfidera in peroralnimi kontraceptivi. V študiji *in vivo* sočasno dajanje zdravila Tecfidera s kombiniranim peroralnim kontraceptivom (norgestimat in etinilestradiol) ni povzročilo pomembnih sprememb v izpostavljenosti peroralnemu kontraceptivu. S peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progestogene, niso opravili študij medsebojnega delovanja, vendar ne pričakujemo učinka zdravila Tecfidera na izpostavljenost drugim kontraceptivom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dimetilfumarata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Tecfidera ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Tecfidera se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če je nujno potrebno in če možna korist opraviči možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se dimetilfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tecfidera, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dimetilfumarata na plodnost pri ljudeh. Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi bil dimetilfumarat povezan s povečanim tveganjem za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tecfidera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar v kliničnih študijah niso ugotovili učinkov, povezanih z dimetilfumaratom, ki bi lahko vplivali na to sposobnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki (incidenca $\geq 10\%$) za bolnike, zdravljene z dimetilfumaratom, so bili vročinsko obilvanje in prebavni dogodki (tj. driska, navzea, trebušna bolečina, bolečine v zgornjem delu trebuha). Vročinsko obilvanje in prebavni dogodki so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavi vročinsko obilvanje in prebavni dogodki, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z zdravilom Tecfidera. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja (incidenca $> 1\%$) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, so bili vročinsko obilvanje (3 %) in prebavni dogodki (4 %).

V s placebom kontroliranih kliničnih študijah in v nekontroliranih kliničnih študijah, je zdravilo Tecfidera prejelo skupaj 2.513 bolnikov v obdobju do 12 let, s celokupnim ekvivalentom izpostavljenosti 11.318 oseb-let. Skupno 1.169 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Tecfidera vsaj 5 let, 426 bolnikov pa se je zdravilo z zdravilom Tecfidera vsaj 10 let. Izkušnje iz nekontroliranih kliničnih preskušanj so v skladu z izkušnjami iz s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj.

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki izhajajo iz kliničnih študij, študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in spontanih poročil, so predstavljeni v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA, in glede na MedDRA organske sisteme. Incidenca spodnjih neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	gastroenteritis	pogosti
	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)	neznana pogostnost
	herpes zoster	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija	pogosti
	levkopenija	pogosti
	trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	anafilaksija	neznana pogostnost
	dispneja	neznana pogostnost
	hipoksija	neznana pogostnost
	hipotenzija	neznana pogostnost
	angioedem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	pekoč občutek	pogosti
Žilne bolezni	vročinsko obilvanje	zelo pogosti
	vročinski valovi	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinoreja	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti
	bolečine v zgornjem delu trebuha	zelo pogosti

	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
	dispepsija	pogosti
	gastritis	pogosti
	bolezni prebavil	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana aspartat aminotransferaza	pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza	pogosti
	z zdravili povzročena okvara jeter	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti
	izpuščaj	pogosti
	eritem	pogosti
	alopecija	pogosti
Bolezni sečil	proteinurija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek vročine	pogosti
Preiskave	v urinu izmerjeni ketoni	zelo pogosti
	v urinu prisoten albumin	pogosti
	znižanje števila belih krvnih celic	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Vročinsko oblikvanje

V študijah, kontroliranih s placebom, se je incidenca vročinskega oblikvanja (34 % v primerjavi s 4 %) in vročinskih valov (7 % v primerjavi s 2 %) zvišala pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vročinsko oblikvanje je običajno opisano kot vročinsko oblikvanje ali vročinski val, lahko pa vključuje še druge pojave (npr. občutek vročine, rdečino, srbenje in pekoč občutek). Vročinsko oblikvanje se je pojavilo na začetku zdravljenja (v glavnem se je pojavilo v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavi vročinsko oblikvanje, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z zdravilom Tecfidera. Pri večini bolnikov, pri katerih se je vročinsko oblikvanje pojavljalo, so bili dogodki vročinskega oblikvanja blagi ali zmerni. Na splošno so se zaradi vročinskega oblikvanja 3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, prenehali zdraviti. Incidenca resnega vročinskega oblikvanja, za katerega so lahko značilni generalizirani eritem, izpuščaj in/ali pruritus, so opazili pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Prebavni dogodki

Incidenca prebavnih pojavov (npr. driska [14 % v primerjavi z 10 %], navzea [12 % v primerjavi z 9 %], bolečina v zgornjem delu trebuha [10 % v primerjavi s 6 %], bolečina v trebuhu [9 % v primerjavi s 4 %], bruhanje [8 % v primerjavi s 5 %] in dispepsija [5 % v primerjavi s 3 %]) je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Prebavni dogodki so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo prebavni dogodki, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z zdravilom Tecfidera. Pri večini bolnikov, pri katerih so se prebavni dogodki pojavljali, so bili blagi ali zmerni. Štirje odstotki (4 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, so se zaradi prebavnih dogodkov prenehali zdraviti. Incidenca resnih prebavnih dogodkov, vključno z gastroenteritisom in gastritisom, se je pojavila pri 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera (glejte poglavje 4.2).

Delovanje jeter

Na podlagi podatkov iz študij, kontroliranih s placebom, je imela večina bolnikov z zvišanji jetrne transaminaze, < 3-krat višje od zgornje normalne vrednosti (ULN). Večja incidenca zvišanj jetrnih transaminaz pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi s placebom, je bila opazna predvsem prvih 6 mesecev zdravljenja. Zvišanja alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze, ≥ 3 -krat ULN, so opazili pri 5 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 6 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera. Prekinitev zdravljenja zaradi zvišanja jetrnih transaminaz je bila < 1 % in podobna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera ali s placebom. Zvišanja transaminaz na ≥ 3 -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN v študijah, kontroliranih s placebom, niso ugotovili.

Po uporabi zdravila Tecfidera so pri izkušnjah v obdobju trženja poročali o zvišanju jetrnih encimov in primerih z zdravilom povzročene okvare jeter (zvišanje transaminaz na ≥ 3 -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN). Ti neželeni učinki so izzveneli po prekinitvi zdravljenja.

Limfopenija

V študijah, kontroliranih s placebom, je imela večina bolnikov (> 98 %) pred začetkom zdravljenja normalne vrednosti limfocitov. Po zdravljenju z zdravilom Tecfidera se je povprečno število limfocitov v prvem letu zmanjšalo, preden je doseglo konstantno raven. Povprečno se je število limfocitov zmanjšalo za približno 30 % od izhodiščne vrednosti. Povprečno in mediano število limfocitov je ostalo v normalnih mejah. Število limfocitov < $0,5 \times 10^9/l$ so ugotovili pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in 6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera. Število limfocitov < $0,2 \times 10^9/l$ so ugotovili pri 1 bolniku, zdravljenim z zdravilom Tecfidera, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo.

V (kontroliranih in nekontroliranih) kliničnih študijah je 41 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, imelo limfopenijo (v teh študijah opredeljeno kot < $0,91 \times 10^9/l$). Blago limfopenijo (število limfocitov od $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do < $0,91 \times 10^9/l$) so opazili pri 28 % bolnikov; zmerno limfopenijo (število limfocitov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do < $0,8 \times 10^9/l$), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 11 % bolnikov; hudo limfopenijo (število limfocitov < $0,5 \times 10^9/l$), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 2 % bolnikov. V skupini s hudo limfopenijo je v večini primerov število limfocitov ostalo < $0,5 \times 10^9/l$ pri nadaljnjem zdravljenju.

Poleg tega je bilo v nenadzorovani, prospektivni študiji v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet v 48. tednu zdravljenja z zdravilom Tecfidera (n = 185) število celic T CD4+ zmerno zmanjšano (od $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do < $0,4 \times 10^9/l$) pri do 37 % bolnikov ali močno zmanjšano (< $0,2 \times 10^9/l$) pri do 6 % bolnikov, medtem ko se je število celic T CD8+ zmanjšalo pogosteje, pri do 59 % bolnikov na število < $0,2 \times 10^9/l$ in pri 25 % bolnikov na število < $0,1 \times 10^9/l$. V kontroliranih in nekontroliranih kliničnih študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Tecfidera pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (lower limit of normal – LLN), glede vračanja števila limfocitov na LLN (glejte poglavje 5.1).

Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami

Pri jemanju zdravila Tecfidera so poročali o primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) (glejte poglavje 4.4). PML je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost. V enem od kliničnih preskušanj je en bolnik, ki je jemat zdravilo Tecfidera, razvil PML v začetni fazi dolgotrajne hude limfopenije (število limfocitov pretežno < $0,5 \times 10^9/l$ 3,5 leta) s smrtnim izidom. V obdobju trženja zdravila se je PML pojavila tudi pri zmerni in blagi limfopeniji (od > $0,5 \times 10^9/l$ do < LLN, opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija).

V več primerih PML z določitvijo podskupin celic T v času diagnoze PML je bilo ugotovljeno, da se je število celic T CD8+ zmanjšalo na < $0,1 \times 10^9/l$, medtem ko je bilo zmanjšanje števila celic T CD4+

spremenljivo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) in je bolj koreliralo s splošno resnostjo limfopenije (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $< LLN$). Posledično se je razmerje med CD4+/CD8+ pri teh bolnikih povečalo.

Zmerna do huda dolgotrajna limfopenija naj bi povečala tveganje za PML pri jemanju zdravila Tecfidera, vendar se je PML pojavila tudi pri bolnikih z blago obliko limfopenije. Poleg tega se je v obdobju trženja zdravila večina primerov PML pojavila pri bolnikih nad 50 let.

Pri uporabi zdravila Tecfidera so poročali o okužbah s herpesom zostrom. V tekoči dolgoročni podaljšani študiji, v okviru katere se 1.736 bolnikov z MS zdravi z zdravilom Tecfidera, se je pri približno 5 % bolnikov vsaj enkrat pojavil herpes zoster, večina teh okužb pa je bila blaga do zmerna. Pri večini preiskovancev, tudi tistih z resno okužbo s herpesom zostrom, je bilo število limfocitov nad spodnjo mejo normale. Pri večini preiskovancev s sočasnim številom limfocitov pod LLN je bila limfopenija ocenjena kot zmerna ali huda. V obdobju trženja zdravila v večini primerov okužba s herpesom zostrom ni bila resna in je bila odpravljena z zdravljenjem. Pri bolnikih, okuženih s herpesom zostrom, so iz obdobja trženja na voljo omejeni podatki glede absolutnega števila limfocitov (absolute lymphocyte count – ALC). V primerih, o katerih so poročali, pa je večina bolnikov imela zmerno limfopenijo (od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) ali hudo limfopenijo (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Nenormalni laboratorijski testi

V s placebom kontroliranih študijah so bile izmerjene vrednosti ketonov v urinu (1+ ali več) pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera (45 %), v primerjavi s placebom (10 %). V kliničnih preskušanjih niso opazili neugodnih kliničnih posledic.

Ravni 1,25-dihidroksivitamina D so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmanjšale (mediana odstotka zmanjšanja od izhodiščne vrednosti pri 2 letih 25 % v primerjavi s 15 %), ravni paratiroidnega hormona (PTH) pa so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zvišale (mediana odstotka zvišanja od izhodišča pri 2 letih 29 % v primerjavi s 15 %). Povprečne vrednosti obeh parametrov so ostale znotraj normalnih vrednosti.

Prehodno zvečanje povprečnega števila eozinofilcev so ugotavljali v prvih 2 mesecih zdravljenja.

Pediatrična populacija

V 96-tedenskem odprtem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z RRMS, starih od 10 do manj kot 18 let (120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato 240 mg dvakrat na dan preostali del zdravljenja; populacija študije, n = 78), se je zdel varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot tisti, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih.

Zasnova pediatričnega kliničnega preskušanja se je razlikovala od kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, pri odraslih. Zato ni mogoče izključiti možnosti, da je zasnova kliničnega preskušanja prispevala k številnim razlikam v neželenih učinkih med pediatrično in odraslo populacijo.

O naslednjih neželenih učinkih so pogosteje (≥ 10 %) poročali v pediatrični populaciji kot v odrasli populaciji:

- o glavobolu so poročali pri 28 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, in pri 36 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a;
- o boleznih prebavil so poročali pri 74 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, in pri 31 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri zdravilu Tecfidera najpogosteje poročali o bolečinah v trebuhu in bruhanju;
- o boleznih dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora so poročali pri 32 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, in pri 11 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri zdravilu Tecfidera najpogosteje poročali o bolečini v ustih in žrelu in kašlju;

- o dismenoreji so poročali pri 17 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera, in pri 7 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a.

V majhni 24-tedenski odprti nekontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let (120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato 240 mg dvakrat na dan preostali del zdravljenja; populacija za oceno varnosti, n = 22), ki ji je sledila 96-tedenska podaljšana študija (240 mg dvakrat na dan; populacija za oceno varnosti, n = 20), se je zdel varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih bolnikih.

Pri otrocih, starih od 10 do 12 let, so na voljo omejeni podatki. Varnost in učinkovitost zdravila Tecfidera pri otrocih, mlajših od 10 let, še nista bili dokazani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Tecfidera. Simptomi, opisani v teh primerih, so skladni z znanim profilom neželenih učinkov zdravila Tecfidera. Ni znanih terapevtskih ukrepov, ki bi povečali izločanje zdravila Tecfidera, niti znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo uvesti simptomatsko podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX07

Mehanizem delovanja

Mehanizem, s katerim dimetilfumarat povzroča terapevtske učinke pri multipli sklerozi, ni čisto razumljen. Predklinične študije kažejo, da so farmakodinamični odgovori dimetilfumarata v glavnem posredovani prek aktiviranja transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2 ((erythroid-derived 2)-like 2). Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri bolnikih zvišuje antioksidativne gene, odvisne od Nrf2 (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamični učinki

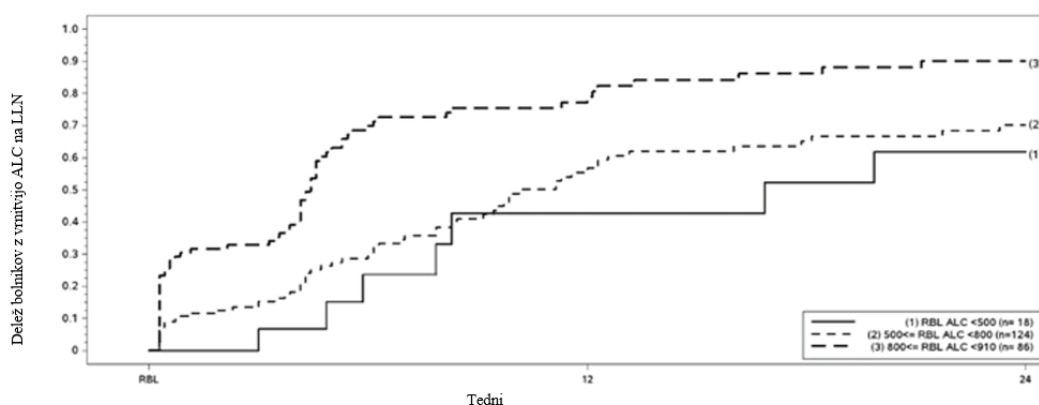
Učinki na imunski sistem

Dimetilfumarat je v predkliničnih in kliničnih študijah pokazal protivnetne in imunomodulacijske lastnosti. V predkliničnih modelih dimetilfumarat in monometil fumarat, glavni presnovek

dimetilfumarata, močno zmanjšujeta imunsko aktivacijo celice in posledično sproščanje provnetnih citokinov v odgovor na vnetno draženje. V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriazo je dimetilfumarat vplival na fenotipe limfocitov z zmanjšanjem profilov provnetnih citokinov (T_H1 , T_H17), s čimer zavira protivnetni odziv (T_H2). Dimetilfumarat kaže terapevtski učinek pri več modelih vnetnih in nevrovnetnih poškodb. V študijah 3. faze pri bolnikih z MS (DEFINE, CONFIRM in ENDORSE) se je po zdravljenju z zdravilom Tecfidera v prvem letu srednje število limfocitov povprečno zmanjšalo za približno 30 % izhodiščne vrednosti, nato pa je doseglo konstantno raven. V teh študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Tecfidera pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN, 910 celic/mm^3), glede vračanja števila limfocitov na LLN.

Slika 1 kaže delež bolnikov, za katere so ocenili, da so dosegli LLN na podlagi Kaplan-Meierjeve metode brez dolgotrajne hude limfopenije. Izhodišče vračanja (recovery baseline - RBL) je bilo opredeljeno kot zadnje ALC med zdravljenjem pred ukinitvijo zdravila Tecfidera. Ocenjeni delež bolnikov, katerih limfociti so se vrnili na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12. in 24. tednu, ki so imeli blago, zmerno ali hudo limfopenijo v RBL, je prikazan v preglednici 1, preglednici 2 in preglednici 3 s 95-odstotnimi točkovnimi intervali zaupanja. Standardna napaka Kaplan-Meierjevega ocenjevalca funkcije preživetja je izračunana z Greenwoodovo formulo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov z vrnitvijo na $LLN \geq 910 \text{ celic/mm}^3$ iz izhodišča vračanja (RBL)



Število bolnikov s tveganjem

RBL: $ALC < 500 \text{ celic/mm}^3$	18	6	4
RBL: $ALC \geq 500 \text{ do } < 800 \text{ celic/mm}^3$	124	33	17
RBL: $ALC \geq 800 \text{ do } < 910 \text{ celic/mm}^3$	86	12	4

Preglednica 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z blago limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z blago limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 86	12. teden N = 12	24. teden N = 4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Bolniki z $ALC < 910$ in $\geq 800 \text{ celic/mm}^3$ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Preglednica 2: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z zmerno limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z zmerno limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 124	12. teden N = 33	24. teden N = 17
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Bolniki z ALC < 800 in ≥ 500 celic/mm³ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Preglednica 3: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, s hudo limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov s hudo limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 18	12. teden N = 6	24. teden N = 4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Bolniki z ALC < 500 celic/mm³ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Klinična učinkovitost in varnost

Opravili so dve 2-letni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (DEFINE s 1.234 bolniki in CONFIRM s 1.417 bolniki) pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS). Bolniki s progresivnimi oblikami MS v ti študiji niso bili vključeni.

Učinkovitost (glejte spodnjo preglednico) in varnost so dokazali pri bolnikih z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) z rezultati od 0 do vključno 5, ki so imeli vsaj 1 recidiv v letu pred randomizacijo, ali pri katerih je magnetnoresonančno slikanje (MRS), opravljeno 6 tednov pred randomizacijo, pokazalo vsaj eno lezijo, vidno z gadolinijem (Gd+). Študija CONFIRM je bila slepa za ocenjevalca (tj. za zdravnika v študiji/raziskovalca, ki je ocenjeval odziv na zdravljenje v okviru študije) in je kot primerjalno zdravilo uporabila glatiramer acetat.

V študiji DEFINE so imeli bolniki naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 39 let, trajanje bolezni 7,0 let, rezultat po EDSS 2,0. Poleg tega je imelo 16 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 28 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 42 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 36 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 1,4).

V študiji CONFIRM so imeli bolniki naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 37 let, trajanje bolezni 6,0 let, rezultat po EDSS 2,5. Poleg tega je imelo 17 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 32 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 30 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 45 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 2,4).

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Tecfidera, klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje primarnega opazovanega dogodka v študiji DEFINE, delež bolnikov z recidivom pri 2 letih; in primarni opazovani dogodek v študiji CONFIRM, letna stopnja recidivov (annualised relapse rate - ARR), pri 2 letih.

ARR v študiji CONFIRM je bil 0,286 za glatiramer acetat in 0,401 za placebo, kar ustreza zmanjšanju za 29 % (p = 0,013), kar je v skladu z odobrenimi informacijami za predpisovanje zdravila.

	DEFINE		CONFIRM		
	placebo	Tecfidera 240 mg dvakrat na dan	placebo	Tecfidera 240 mg dvakrat na dan	glatiramer acetat
Klinični opazovani dogodki^a					
Št. bolnikov	408	410	363	359	350
Letni delež recidiva	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Razmerje pogostnosti (95-% IZ)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Delež recidiva	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Delež z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Delež s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Opazovani dogodki na MRS^b					
Št. bolnikov	165	152	144	147	161
Povprečno število (mediana) novih ali na novo povečanih lezij T2 v 2 letih	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Povprečno razmerje lezij (95-% IZ)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Povprečno število (mediana) lezij Gd pri 2 letih	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razmerje obetov (95-% IZ)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Povprečno število (mediana) novih hipointenzivnih lezij T1 v 2 letih	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Povprečno razmerje lezij (95-% IZ)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVse analize kliničnih opazovanih dogodkov so bile z namenom zdravljenja; ^bv analizi MRS je bila uporabljena skupina MRS

*vrednost P < 0,05; **vrednost P < 0,01; ***vrednost P < 0,0001; #ni statistično značilno

V odprto nekontrolirano 8-letno podaljšano študijo (ENDORSE) je bilo vključenih 1.736 primernih bolnikov z RRMS iz ključnih študij (DEFINE in CONFIRM). Primarni cilj študije je bil oceniti dolgoročno varnost zdravlila Tecfidera pri bolnikih z RRMS. Od 1.736 bolnikov se jih je približno polovica (909, 52 %) zdravila 6 let ali več. 501 bolnik se je stalno zdravil z zdravilom Tecfidera v odmerku 240 mg dvakrat na dan v vseh 3 študijah, 249 bolnikov, ki so predhodno prejeli placebo v

študijah DEFINE in CONFIRM, pa je prejelo zdravljenje z 240 mg dvakrat na dan v študiji ENDORSE. Bolniki, ki so stalno prejeli zdravilo dvakrat na dan, so se zdravili do 12 let.

Med študijo ENDORSE več kot pol vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tecfidera v odmerku 240 mg dvakrat na dan, ni imelo recidiva. Pri bolnikih, ki so se stalno zdravili dvakrat na dan v vseh 3 študijah, je bil popravljeni ARR 0,187 (95 % IZ: 0,156; 0,224) v študijah DEFINE in CONFIRM in 0,141 (95 % IZ: 0,119; 0,167) v študiji ENDORSE. Pri bolnikih, ki so prej prejeli placebo, se je popravljeni ARR zmanjšal od 0,330 (95 % IZ: 0,266; 0,408) v študijah DEFINE in CONFIRM na 0,149 (95 % IZ: 0,116; 0,190) v študiji ENDORSE.

V študiji ENDORSE večina bolnikov (> 75 %) ni imela potrjenega napredovanja invalidnosti (merjenega kot 6-mesečnega trajnega napredovanja invalidnosti). Združeni rezultati iz teh treh študij so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Tecfidera, skladne in majhne deleže potrjenega napredovanja invalidnosti, z rahlim zvečanjem povprečnih rezultatov po EDSS v študiji ENDORSE. Rezultati MRI (do 6. leta, vključno s 752 bolniki, ki so bili predhodno vključeni v kohorto MRI študij DEFINE in CONFIRM), so pokazali, da večina bolnikov (približno 90 %) ni imela lezij, vidnih z Gd. V vseh 6 letih je popravljen povprečno število novih ali na novo povečanih lezij T2 in novih lezij T1 na leto ostalo majhno.

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študijah DEFINE in CONFIRM so v podskupini bolnikov z zelo aktivno boleznijo opazili učinke stalnega zdravljenja na recidive, medtem ko so učinki glede na čas pri 3-mesečnem trajnostnem napredovanju bolezni niso bili jasno dokazani. Zaradi zasnove študije je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot sledi:

- bolniki z 2 ali več recidivi v enem letu ali z eno ali več lezijo, vidno z Gd pri MRS možganov (n = 42 za DEFINE; n = 51 za CONFIRM) ali
- bolniki, ki se niso odzivali na poln in ustrezen cikel (vsaj eno leto zdravljenja) z beta-interferoni, ki so imeli v preteklem letu vsaj 1 recidiv, medtem ko so se zdravili, in ki so imeli vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij na MRS možganov ali vsaj 1 lezijo, vidno z Gd, ali bolniki, ki so v preteklem letu imeli nespremenjeno ali večje število lezij v primerjavi s prejšnjima 2 letoma (n = 177 za DEFINE; n = 141 za CONFIRM).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tecfidera pri pediatrični RRMS so ocenili v randomizirani odprti aktivno kontrolirani (interferon beta-1a) študiji s paralelnima skupinama bolnikov z RRMS, starih od 10 do manj kot 18 let. Sto petdeset bolnikov so randomizirali na dimetilfumarat (240 mg dvakrat na dan peroralno) ali interferon beta-1a (30 µg i.m. enkrat na teden) 96 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov brez novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na možganskih MRS v 96. tednu. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bilo število novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na možganskih MRS v 96. tednu. Predstavljamo deskriptivno statistiko, ker ni bila vnaprej načrtovana nobena potrditvena hipoteza za primarni opazovani dogodek.

Delež bolnikov v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (intent-to-treat - ITT), brez novih ali na novo rastočih MRS lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče je bil 12,8 % pri dimetilfumaratu proti 2,8 % v skupini z interferonom beta-1a. Srednje število novih ali na novo rastočih lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče, popravljen za izhodiščno število lezij T2 in starost (populacija ITT, iz katere so izključili bolnike brez meritev MRS), je bilo 12,4 pri dimetilfumaratu in 32,6 pri interferonu beta-1a.

Verjetnost kliničnega recidiva ob koncu 96-tedenskega obdobja odprte študije je bila 34 % v skupini z dimetilfumaratom in 48 % v skupini z interferonom beta-1a.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih (starih od 13 do manj kot 18 let), ki so prejeli zdravilo Tecfidera, se je kvalitativno skladal s tistim, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralno uporabljen dimetilfumarat je predmet hitre predsistemske hidrolize z esterazami, kjer se pretvori v svoj najpomembnejši presnovek, monometil fumarat, ki je prav tako aktiven. Po peroralni uporabi zdravila Tecfidera dimetilfumarata v plazmi ni mogoče določiti. Zato so vse farmakokinetične analize za dimetilfumarat izvedli s koncentracijami monometil fumarata v plazmi. Farmakokinetične podatke so pridobili pri osebah z multiplo sklerozo in pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

T_{max} monometil fumarata je 2 do 2,5 ure. Zdravilo Tecfidera gastrorezistentne trde kapsule vsebujejo mikrotablete, ki so zaščitene z enterično oblogo, zato se absorpcija začne šele, ko zapustijo želodec (na splošno manj kot 1 uro). Po dajanju 240 mg dvakrat na dan s hrano je bila pri osebah z multiplo sklerozo mediana najvišje koncentracije (C_{max}) 1,72 mg/l in celotna površina pod krivuljo (AUC) 8,02 h.mg/l. Na splošno sta se C_{max} in AUC v preučevanem razponu odmerka zvišala približno sorazmerno z odmerkom (120 mg do 360 mg). V študijah so bolniki z multiplo sklerozo v 4-urnih časovnih razmikih prejeli dva 240 mg odmerka kot del režima odmerjanja trikrat na dan. To je povzročilo minimalno kopičenje izpostavitve s povečanjem mediane C_{max} za 12 % v primerjavi z odmerjanjem dvakrat na dan (1,72 mg/l za dvakrat na dan v primerjavi z 1,93 mg/l za trikrat na dan) brez vplivov na varnost.

Hrana nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost dimetilfumaratu. Vendar pa je treba zdravilo Tecfidera jemati s hrano zaradi boljšega prenašanja vročinskega obilvanja ali prebavnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve po peroralni uporabi 240 mg dimetilfumarata je med 60 l in 90 l. Vezava monometil fumarata na človeške plazemske beljakovine je običajno med 27 % in 40 %.

Biotransformacija

Pri ljudeh se dimetilfumarat izčrpno presnovi, pri čemer se manj kot 0,1 % odmerka izloči kot nespremenjenega dimetilfumarata s sečem. Preden doseže sistemski obtok, ga presnovijo esteraze, ki so v prebavilih, krvi in tkivu prisotne povsod. Nadalje se presnovi v ciklu trikarboksilne kisline, brez sodelovanja sistema citokroma P450 (CYP). V študiji enkratnega odmerka 240 mg ^{14}C -dimetilfumarata so identificirali glukozo kot prevladujoči presnovek v plazmi pri človeku. Drugi presnovki v obtoku vključujejo fumarno kislino, citronske kislino in monometil fumarat. Presnova fumarne kisline poteka v ciklu trikarboksilne kisline, glavno pot izločanja pa je izdihovanje CO_2 .

Izločanje

Izdihovanje CO_2 je glavna pot izločanja dimetilfumarata, ki predstavlja 60 % odmerka. Izločanje skozi ledvice in z blatom sta sekundarni poti izločanja, pri čemer prva predstavlja 15,5 % in druga 0,9 % odmerka.

Končni razpolovni čas monometil fumarata je kratek (približno 1 uro), pri večini posameznikov pa po 24 urah v obtoku ni prisotnega monometil fumarata. Pri več odmerkih dimetilfumarata pri terapevtskem režimu ne pride do kopičenja izhodne učinkovine ali monometil fumarata.

Linearnost

Pri preučevanih enkratnih in večkratnih odmerkih razpona odmerka 120 mg in 360 mg se izpostavljenost dimetilfumaratu veča približno sorazmerno z odmerkom.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi rezultatov analize variance (ANOVA, *analysis of variance*), je telesna masa glavna sospremenljivka izpostavljenosti (po C_{max} in AUC) pri osebah z RRMS, vendar ni vplivala na ukrepe glede varnosti in učinkovitosti, ki so jih ovrednotili v kliničnih študijah.

Spol in starost nista klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko dimetilfumarata. Farmakokinetike pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso preučili.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični profil dimetilfumarata v odmerku 240 mg dvakrat na dan so ocenjevali v majhni odprti nekontrolirani študiji pri bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let (n=21). Farmakokinetika zdravila Tecfidera pri teh mladostniških bolnikih se je skladala s farmakokinetiko, ki so jo predhodno ugotovili pri odraslih bolnikih (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, kar ustreza celotni dnevni AUC 7,24 h.mg/l).

Okvara ledvic

Ker je ledvična pot druga pot za izločanje dimetilfumarata, na katero odpade manj kot 16 % uporabljenega odmerka, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Okvara jeter

Ker dimetilfumarat in monometil fumarat presnavljajo esteraze brez udeležbe sistema CYP450, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro jeter niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželenih učinkov, opisanih v spodnjih poglavjih Toksikologija in Vpliv na sposobnost razmnoževanja, v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili pri živalih s podobnimi ravni izpostavljenosti, kot so ravni klinične izpostavljenosti.

Mutageneza

Dimetilfumarat in monometilfumarat sta bila negativna v nizu preskusov *in vitro* (Ames, kromosomska aberacija celic sesalcev). Dimetilfumarat je bil pri podganah v preskusu mikronukleusov *in vivo* negativen.

Kancerogeneza

Študije kancerogenosti dimetilfumarata so izvajali do 2 leti pri miših in podganah. Dimetilfumarat so peroralno dajali mišim v odmerkih 25, 75, 200 in 400 mg/kg/dan in v odmerkih 25, 50, 100 in 150 mg/kg/dan podganam.

Pri miših se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov zvišala pri 75 mg/kg/dan, kar je ustreznik izpostavljenosti (AUC) pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pri podganah se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov in adenoma Leydigovih celic v modih zvišala pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 2-kratnik izpostavljenosti pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pomen teh ugotovitev za tveganje pri ljudeh ni znan.

Incidenca ploščatoceličnega papiloma in karcinoma v proventrikulu (predželodcu) se je zvišala pri ustrezniku izpostavljenosti priporočenega odmerka pri ljudeh pri miših in pod ustreznikom priporočenega odmerka pri ljudeh pri podganah (na podlagi AUC). Za predželodec pri glodavcih pri ljudeh ni ustreznega organa.

Toksikologija

Z dimetilfumaratom v obliki suspenzije (dimetilfumaratom v 0,8 % hidroksipropil metilcelulozi) so izvedli predklinične študije pri glodavcih, kuncih in opicah, ki so jim suspenzijo dajali s peroralno gavažo. Kronično študijo pri psih so izvedli s peroralnim dajanjem kapsul dimetilfumarata.

Po ponavljajočem se peroralnem dajanju dimetilfumarata mišim, podganam, psom in opicam so opazili spremembe na ledvicah. Pri vseh vrstah so opazili regeneracijo epitelija ledvičnih tubulov, kar kaže na poškodbo. Pri podganah so pri vseživljenjskem dajanju opazili hiperplazijo ledvičnih tubulov (2-letna študija). Pri psih, ki so 11 mesecev prejeli dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili izračunano mejo za kortikalno atrofijo pri 3-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pri opicah, ki so 12 mesecev prejemale dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili nekrozo posamičnih celic pri 2-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Fibrozo intersticija in kortikalno atrofijo so opazili pri 6-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

V modih so pri podganah in psih ugotovili degeneracijo seminiferne epitelija. Te izsledke so opazili pri približno priporočenem odmerku pri podganah in pri 3-kratniku priporočenega odmerka pri psih (na osnovi AUC). Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Izsledki v predželodcu miši in podgan so v 3-mesečnih in daljših študijah so bili sestavljeni iz ploščatocelične hiperplazije in hiperkeratoze epitelija in vnetje ter ploščatocelični papilom in karcinom. Za predželodec miši in glodavcev pri ljudeh ni ustreznega organa.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samcem v odmerkih 75, 250 in 375 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ni vplivalo na plodnost samcev do najvišjega testiranega odmerka (vsaj 2-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC). Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samicam v odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ter nadaljevanje do 7. dne brejosti je povzročilo zmanjšanje števila estrusnih stopenj na 14 dni in zvišanje števila živali s podaljšanjem diestrusa pri najvišjem testiranem odmerku (11-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC). Vendar pa te spremembe niso vplivale na plodnost ali število zarodkov, ki so bili sposobni preživeti.

Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri podganah in kuncih prehaja skozi membrano posteljice v kri ploda, z razmerjem koncentracije v plazmi pri plodu glede na mater 0,48 proti 0,64 pri podganah in 0,1 pri kuncih. Pri nobenem odmerku dimetilfumarata niso opazili deformacij pri podganah ali kuncih. Dajanje dimetilfumarata v peroralnih odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan brejim podganam v obdobju organogeneze je povzročilo neželene učinke za mater pri 4-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC, nizko telesno maso plodov in zapozneno okostenitev (stopalnic in prstnic zadnjih tac) pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC. Nižjo telesno maso zarodka in zapozneno okostenitev so pripisali toksičnosti za mater (zmanjšanje telesne mase in uživanja hrane).

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerkih 25, 75 in 150 mg/kg/dan brejim kunčicam med organogenezo ni vplivalo na razvoj zarodka/ploda in je pri 7-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo zmanjšanje telesne mase kunčice in pri 16-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povečanje abortusov.

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerku 25, 100 in 250 mg/kg/dan podganam med brejostjo in laktacijo je pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo nižjo telesno maso F1 potomcev in zapozneno spolno zrelost F1 samcev. Učinkov na plodnost pri F1 potomcih ni bilo. Nižjo telesno maso potomcev so pripisali toksičnosti za mater.

Dve študiji toksičnosti na juvenilnih podganah, ki so jim peroralno vsak dan dajali dimetilfumarat od postnatalnega dne (PND) 28 do vključno PND 90-93 (kar pri ljudeh ustreza starosti približno 3 leta ali več), sta pokazali podobne toksičnosti za tarčna organa ledvico in predželodec kot pri odraslih živalih.

V prvi študiji dimetilfumarat ni vplival na razvoj, nevrovedenje in plodnost samcev in samic do največjega odmerka 140 mg/kg/dan (približno 4,6-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh na podlagi omejenih podatkov o AUC pri pediatričnih bolnikih). Prav tako v drugi študiji na samcih juvenilnih podgan niso ugotovili nikakršnih učinkov na razmnoževalne in pomožne organe samcev do največjega odmerka dimetilfumarata 375 mg/kg/dan (približno 15-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku). Vendar sta bili pri samcih juvenilnih podgan očitni zmanjšana vsebnost kostnih mineralov in gostota v stegenici in ledvenih vretencih. Denzitometrične spremembe kosti so ugotovili tudi pri juvenilnih podganah po peroralnem dajanju diroksimelfumarata, še enega estra fumarne kisline, ki se *in vivo* presnavlja v isti aktivni presnovek monometilfumarat. NOAEL za denzitometrične spremembe pri juvenilnih podganah je približno 1,5-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku. Možna je povezava kostnih učinkov z zmanjšano telesno maso, vendar vpletenosti neposrednega učinka ni mogoče izključiti. Pomen ugotovitev na kosteh je za odrasle bolnike omejen. Pomen za pediatrične bolnike ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule (enterično obložene mikrotabele)

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
trietil citrat
metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimer (1:1)
metakrilna kislina – etil akrilat kopolimer (1:1) disperzija 30 %
simetikon
natrijev lavrilsulfat
polisorbat 80

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
briljantno modra FCF (E133)
rumen železov oksid (E172)

Natis na kapsuli (črno črnilo)

šelak
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisne omote shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

120 mg kapsule: 14 kapsul v pretisnih omotih PVC/PE/PVDC-PVC-aluminij.

240 mg kapsule: 56 ali 168 kapsul v pretisnih omotih PVC/PE/PVDC-PVC-aluminij.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi..

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. januar 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.