

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde.

Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (*dimethylis fumaras*).

Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (*dimethylis fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki.

Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecfidera jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego została ustalona, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagle zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.

Produkt leczniczy Tecfidera należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagle zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkt 4.4, 4.5 i 4.8)

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat.

Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania krwi/analizy laboratoryjne

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 -krotnie przekroczona górna granica normy - GGN)

i bilirubiny całkowitej (≥ 2 -krotnie przekroczone GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, kilka tygodni lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić ciężka i długotrwała limfopenia (patrz punkt 4.8). Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów spadnie poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny.

Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów.

U pacjentów, u których liczba limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9/l$ będzie utrzymywała się przez ponad 6 miesięcy, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Tecfidera. Należy zrewidować bilans korzyści i ryzyka leczenia w dyskusji z pacjentem w kontekście innych dostępnych opcji terapeutycznych. W tej analizie można uwzględnić czynniki kliniczne oraz ocenę wszelkich badań laboratoryjnych i obrazowych. Jeśli leczenie jest kontynuowane pomimo utrzymywania się liczby limfocytów na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$, zaleca się wzmożoną czujność (patrz także podpunkt dotyczący postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii - PML). Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Tecfidera, czy też nie, na podstawie oceny klinicznej.

U pacjentów, u których przez ponad sześć miesięcy liczba limfocytów wynosi $0,5 \times 10^9/l$ lub więcej oraz mniej niż $0,8 \times 10^9/l$, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. PML może występować tylko w obecności zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Wykonując badanie w kierunku zakażenia JCV, należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu nie badano wpływu limfopenii na wiarygodność testu na obecność przeciwciał przeciwko JCV. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Tecfidera oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne. Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie

po jednej stronie ciała lub niezborność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem Tecfidera. Nie wiadomo, czy wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt Tecfidera, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego.

Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Leczenie produktem Tecfidera można na ogół wdrożyć natychmiast po odstawieniu interferonu lub octanu glatirameru.

Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nagle zaczerwienienie skóry

Nagle zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej (patrz punkt 4.5). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego

U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Tecfidera i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne produktu Tecfidera (patrz punkt 5.1), jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt Tecfidera należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi.

Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$ lub $<0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.8). Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML (patrz podpunkt dotyczący PML w punkcie 4.4).

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie produktem Tecfidera należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano stosowania produktu Tecfidera w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania. W badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym leczenie nawrotowych rzutów choroby krótkimi seriami dożylnych kortykosteroidów nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości infekcji.

Podczas leczenia produktem Tecfidera można rozważyć jednoczesne stosowanie szczepionek inaktywowanych zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. W badaniu klinicznym z udziałem ogółem 71 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u pacjentów otrzymujących produkt Tecfidera 240 mg dwa razy dziennie przez co najmniej 6 miesięcy (n=38) lub niepegylowany interferon przez co najmniej 3 miesiące (n=33) wystąpiła porównywalna odpowiedź immunologiczna (definiowana jako >2 -krotne zwiększenie miana przeciwciał w stosunku do stanu przed podaniem szczepionki) na toksoid tężcowy i skoniugowaną polisacharydową szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C (neoantygen), podczas gdy odpowiedź immunologiczna na różne serotypy nieskoniugowanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (antygen T-zależny) różniła się w obu grupach. Pozytywną odpowiedź immunologiczną (definiowaną jako ≥ 4 -krotne zwiększenie miana przeciwciał) na trzy szczepionki uzyskano u mniejszej liczby pacjentów w obu grupach. Stwierdzono niewielkie liczbowe różnice w odpowiedzi na toksoid tężcowy i polisacharyd pneumokokowy serotypu 3 na korzyść pacjentów przyjmujących niepegylowany interferon.

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa żywych, atenuowanych szczepionek u pacjentów przyjmujących lek Tecfidera. Stosowanie żywych szczepionek może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym produktem Tecfidera, chyba że zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa ryzyko związane ze szczepionką.

Podczas leczenia produktem Tecfidera należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (zarówno miejscowo, jak i układowo).

U ludzi fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy zanim przedostanie się do krążenia ogólnego, a jego dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu

kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). Badania *in vitro* blokowania i indukcji enzymu CYP, badanie p-glikoproteiny ani też badania wiązania fumaranu dimetylu i fumaranu monometyłu (głównego metabolitu fumaranu dimetylu) z białkami, nie wykazały ryzyka interakcji lekowych.

W badaniach klinicznych potencjalnych interakcji z fumaranem dimetylu interferonu beta-1a podawanego domięśniowo oraz octanu glatirameru, produktów leczniczych powszechnie stosowanych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie stwierdzono, aby zmieniały one profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu.

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem produktu Tecfidera jest prawdopodobnie prostaglandyna. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg (lub równowartości) kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej 30 minut przed zastosowaniem produktu leczniczego Tecfidera przez, odpowiednio, 4 dni i 4 tygodnie leczenia nie zmieniło farmakokinetycznego profilu produktu Tecfidera. Należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem kwasem acetylosalicylowym przed podaniem go pacjentom z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, stosującym produkt Tecfidera. Nie badano jednak dłuższego (>4 tygodnie) stosowania kwasu acetylosalicylowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Równoczesne leczenie produktami nefrotoksycznymi (takimi jak aminoglikozydy, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i sole litu) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek (takich jak białkomocz, patrz punkt 4.8) u pacjentów leczonych produktem Tecfidera (patrz punkt 4.4 – Badania krwi/analizy laboratoryjne).

Spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu nie zmieniło ekspozycji na fumaran dimetylu i nie wiązało się z nasileniem działań niepożądanych. Należy unikać spożywania dużych ilości wysokoprocentowych napojów alkoholowych (ponad 30% alkoholu objętościowo) w ciągu godziny od przyjęcia produktu Tecfidera, ponieważ alkohol może prowadzić do zwiększenia częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro* nie wykazały interakcji pomiędzy produktem leczniczym Tecfidera a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W badaniu *in vivo*, jednoczesne stosowanie produktu Tecfidera oraz złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (norgestymat i etynyloestradiol) nie prowadziło do istotnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie wydaje się, by produkt Tecfidera wpływał na ich ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fumaranu dimetylu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Tecfidera nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Produkt leczniczy Tecfidera można stosować u kobiet w ciąży, wyłącznie gdy jest to wyraźnie konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fumaran dimetylu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie

piersią, czy przerwać podawanie produktu Tecfidera, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fumaranu dimetylu na płodność u ludzi. Dane pochodzące z badań przedklinicznych nie wskazują na to, aby stosowanie fumaranu dimetylu zwiększało ryzyko obniżenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tecfidera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak w badaniach klinicznych nie wykryto związanych z fumaranem dimetylu działań potencjalnie wpływających na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania $>1\%$) u pacjentów leczonych produktem Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, produkt leczniczy Tecfidera otrzymywało łącznie 2468 pacjentów, poddanych następnie obserwacji kontrolnej przez okres do 4 lat (łączna ekspozycja 3588 pacjentolat). Około 1056 pacjentów stosowało produkt leczniczy Tecfidera przez ponad 2 lata. Obserwacje wynikające z badań bez grupy kontrolnej i z grupą kontrolną są zgodne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które były częściej zgłaszane przez pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tecfidera niż pacjentów otrzymujących placebo, przedstawiono w tabeli poniżej. Dane pochodzą z dwóch kluczowych badań klinicznych fazy 3., prowadzonych z kontrolą placebo metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem w sumie 1529 pacjentów leczonych produktem Tecfidera przez okres do 24 miesięcy (łączna ekspozycja 2371 pacjentolat) (patrz punkt 5.1). Częstość występowania poszczególnych działań przedstawiona w tabeli poniżej oparta jest na danych pochodzących od 769 pacjentów leczonych produktem Tecfidera w dawce 240 mg dwa razy dziennie oraz 771 pacjentów otrzymujących placebo.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa ¹	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja ¹	Nieznana
	Duszność ¹	Nieznana
	Hipoksja ¹	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze ¹	Nieznana
	Obrzęk naczyniowo-ruchowy ¹	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Bóle w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby ¹	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albuminy w moczu	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

¹ Działania niepożądane obserwowane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagle zaczerwienienie skóry

W badaniach kontrolowanych placebo częstość nagłego zaczerwienienia skóry (34% w porównaniu do 4%) oraz uderzeń gorąca (7% w porównaniu do 2%) była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tecfidera niż placebo. Objaw ten opisywany jest zwykle jako nagłe zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca, ale może obejmować także inne reakcje (np. uczucie gorąca, zaczerwienienie, świąd i uczucie pieczenia skóry). Zdarzenia te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, w których tak się stało, nagłe zaczerwienienie skóry może powtarzać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. U większości pacjentów z nagłym zaczerwieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych produktem Tecfidera przerwało leczenie z powodu nagłego zaczerwienienia skóry. Częstość występowania nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu, które może przejawiać się w postaci uogólnionego rumienia, wysypki i (lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem Tecfidera (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), bóle w nadbrzuszu (10 w porównaniu do 6%), ból brzucha (9% w porównaniu do 4%), wymioty (8% w porównaniu do 5%) oraz niestrawność (5% w porównaniu do 3%)] była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tecfidera niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych produktem Tecfidera przerwało leczenie z powodu zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych produktem Tecfidera (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższonymi stężeniami transaminaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż górna granica normy. Zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów leczonych produktem Tecfidera niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zwiększone ≥ 3 razy górna granica normy stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zaobserwowano u, odpowiednio, 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych produktem Tecfidera. W związku ze zwiększonym stężeniem transaminaz leczenie przerwano w mniej niż 1% przypadków, podobnie u pacjentów leczonych produktem Tecfidera, jak i pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano równoczesnego zwiększenia aktywności transaminaz ≥ 3 -krotnej wartości GGN ani stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnej wartości GGN.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (równoczesne zwiększenie stężenia transaminaz ≥ 3 -krotnie przekroczone GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnie przekroczone GGN) w następstwie podania produktu leczniczego Tecfidera, które ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Limfopenia

W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia produktem Tecfidera średnia liczba

limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$ stwierdzano u $<1\%$ pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ wykryto u 1 pacjenta leczonego produktem Tecfidera. Takiej wartości nie zaobserwowano u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych jak i niekontrolowanych) u 9% pacjentów liczba limfocytów była $\geq 0,5 \times 10^9/l$ oraz $<0,8 \times 10^9/l$ przez co najmniej sześć miesięcy; u 2% pacjentów występowała liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$ przez co najmniej sześć miesięcy i w większości przypadków liczba limfocytów utrzymywała się na tym poziomie w czasie kontynuacji leczenia.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) wystąpiła w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach kontrolowanych placebo stężenie ciał ketonowych w moczu (1+ lub więcej) było większe u pacjentów leczonych produktem Tecfidera (45%) w porównaniu do placebo (10%).

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

Stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D zmniejszały się u pacjentów leczonych produktem Tecfidera bardziej niż w grupie placebo (procentowa mediana zmniejszenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 25% do 15%), natomiast stężenia parathormonu (PTH) zwiększały się bardziej u pacjentów leczonych produktem Tecfidera w porównaniu do placebo (procentowa mediana zwiększenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 29% do 15%). Średnie wartości dla obu parametrów utrzymywały się w granicach normy.

W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia obserwowano przemijający wzrost średniej liczby granulocytów kwasochłonnych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W niewielkim, 24-tygodniowym, otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem młodzieży w wieku od 13 do 17 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) (120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia; grupa badana pod kątem bezpieczeństwa, n=22), profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania produktu leczniczego Tecfidera. Objawy opisywane w tych przypadkach były zgodne z profilem znanych działań niepożądanych produktu Tecfidera. Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację produktu Tecfidera, jak również nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania zaleca się wdrożenie objawowego leczenia wspomagającego, stosownie do wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L04AX07

Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (*erythroid derived 2*) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).

Działanie farmakodynamiczne

Działanie na układ odpornościowy

W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne fumaranu dimetylu. W modelach przedklinicznych fumaran dimetylu i fumaran monometylu, który jest głównym metabolitem fumaranu dimetylu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. Co więcej, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą fumaran dimetylu wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (T_H1, T_H17) oraz pobudzał produkcję komórek przeciwzapalnych (T_H2). Fumaran dimetylu wykazywał działanie terapeutyczne w wielorakich modelach urazów zapalnych i neurozapalnych. W badaniach fazy 3. u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po rozpoczęciu leczenia produktem Tecfidera średnia liczba limfocytów zmniejszyła się w ciągu pierwszego roku przeciętnie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa dwuletnie randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo [Badanie 1 (DEFINE) z udziałem 1234 uczestników i Badanie 2 (CONFIRM) z udziałem 1417 uczestników] u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Skuteczność (patrz tabela poniżej) i bezpieczeństwo wykazano u pacjentów z punktacją w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej) od 0 do 5 włącznie, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania lub u których badanie mózgu rezonansem magnetycznym (MRI) wykonane w ciągu 6 tygodni poprzedzających randomizację, wykazało co najmniej jedną zmianę Gd⁺ (po wzmocnieniu gadolinem). Badanie 2 prowadzono metodą podwójnie ślepej próby (tj. badacz lub lekarz oceniający odpowiedź na badany lek też nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, octanu glatirameru.

Średnie wartości charakterystyki wyjściowej pacjentów w Badaniu 1 przedstawiały się następująco: wiek 39 lat, czas trwania choroby 7,0 lat, punktacja w skali EDSS 2,0. Ponadto u 16% pacjentów wynik w EDSS wynosił >3,5, u 28% wystąpiły ≥2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 42% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu

stwardnienia rozсіяnego. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 36% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,4).

Średnie wartości charakterystyki wyjściowej pacjentów w Badaniu 2 przedstawiały się następująco: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,0 lat, punktacja w skali EDSS 2,5. Ponadto u 17% wynik w EDSS wynosił >3,5, u 32% wystąpiły ≥ 2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 30% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu stwardnienia rozсіяnego. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 45% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 2,4).

W porównaniu do placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera uzyskano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną redukcję, jeśli chodzi o: pierwszorzędowy punkt końcowy w Badaniu 1, czyli odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz pierwszorzędowy punkt końcowy w Badaniu 2, czyli roczny wskaźnik rzutów (nawrotów) po 2 latach.

W Badaniu 2 roczny wskaźnik rzutów dla octanu glatirameru i dla placebo wynosił odpowiednio 0,286 i 0,401, co odpowiadało redukcji o 29% ($p=0,013$), i co jest zgodne z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

	(DEFINE)		(CONFIRM)		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dwa razy dziennie	Placebo	Tecfidera 240 mg dwa razy dziennie	Octan glatiramer u
Kliniczne punkty końcowe^a					
Liczba uczestników	408	410	363	359	350
Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Częstość względna (95% CI–przedział ufności)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Odsetek nawrotów	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Punkty końcowe MRI^b					
Liczba uczestników	165	152	144	147	161

	(DEFINE)		(CONFIRM)		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dwa razy dziennie	Placebo	Tecfidera 240 mg dwa razy dziennie	Octan glatiramer u
Średnia (mediana) liczba nowych lub na nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Średnia (mediana) liczba zmian Gd w ciągu 2 lat	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Iloraz szans (95% CI–przedział ufności)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Średnia (mediana) liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aWszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT; ^bDo celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI

* P-wartość <0,05; ** P-wartość <0,01; *** P-wartość <0,0001; # statystycznie nieistotna

Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą:

W podgrupie pacjentów z silnie aktywną chorobą obserwowano utrzymujące się działanie terapeutyczne wobec nawrotów, natomiast nie określono dokładnie skuteczności działania pod względem czasu do utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności ruchowej. Na potrzeby schematu badań, silnie aktywną chorobę zdefiniowano jak następuje:

- pacjenci z 2 lub więcej rzutami w ciągu jednego roku oraz z jedną lub więcej zmianami w obrazach mózgu po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w badaniu MRI (n=42 w badaniu DEFINE; n=51 w badaniu CONFIRM) lub
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie (co najmniej rok leczenia) beta-interferonem; z co najmniej 1 rzutem w ciągu poprzedniego roku w trakcie leczenia, oraz z co najmniej 9 zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI mózgowia i co najmniej 1 zmianą Gd+, lub pacjenci z niezmienną lub większą częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu do wcześniejszych 2 lat (n=177 w badaniu DEFINE; n=141 w badaniu CONFIRM).

Dzieci i młodzież

Produkt Tecfidera był oceniony w prospektywnym, otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem 22 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat (4 pacjentów ≤14 lat) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Uczestnicy otrzymywali produkt Tecfidera 120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. Mediana liczby nowych zmian lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych zmieniła się z 2 w 8. tygodniu oceny przed leczeniem do 0 w ostatnich 8 tygodniach okresu leczenia (mediana zmiany -2, n=16). Dane te należy interpretować z ostrożnością

ze względu na ograniczenia wynikające z planu badania (brak grupy kontrolnej, brak porównania przed podaniem i po podaniu dawki) (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawany doustnie fumaran dimetylu podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest przekształcany do metabolitu pierwotnego, fumaranu monometylu, który jest również czynny. Fumaran dimetylu nie występuje w osoczu w mierzalnych stężeniach po doustnym podaniu produktu leczniczego Tecfidera, a zatem wszystkie analizy farmakokinetyki dotyczące fumaranu dimetylu były przeprowadzane na podstawie osoczowych stężeń fumaranu monometylu. Dane farmakokinetyczne pochodziły od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zdrowych ochotników.

Wchłanianie

T_{max} fumaranu monometylu wynosi 2 do 2,5 godzin. Ponieważ kapsułki dojelitowe twarde Tecfidera zawierają mikrotabletki powlekane dojelitową powłoczką ochronną, wchłanianie rozpoczyna się dopiero, gdy opuszczą one żołądek (zwykle po upływie niecałej godziny). Po podaniu dawki 240 mg dwa razy dziennie z posiłkiem mediana maksymalnego stężenia (C_{max}) wynosiła 1,72 mg/l, a całkowita ekspozycja wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) wynosiła 8,02 mg·h/l u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Łącznie C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (120 mg do 360 mg). W badaniach z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dwie dawki po 240 mg podawano co 4 godziny w ramach schematu dawkowania TID (trzy razy dziennie). Wynikiem tego była minimalna akumulacja ekspozycji, dająca w rezultacie zwiększenie mediany C_{max} o 12% w porównaniu do schematu dawkowania BID - dwa razy dziennie (1,72 mg/l w schemacie BID w porównaniu do 1,93 mg/l w schemacie TID) bez wpływu na bezpieczeństwo.

Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran dimetylu. Niemniej jednak produkt leczniczy Tecfidera powinno się przyjmować z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję odnośnie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry i dolegliwości żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu 240 mg fumaranu dimetylu waha się pomiędzy 60 l a 90 l. U ludzi wiązanie fumaranu monometylu z białkami osocza na ogół waha się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm

W organizmie ludzkim fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, jako fumaran dimetylu. Jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia układowego. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg fumaranu dimetylu znakowanego węglem C^{14} jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i fumaran monometylu. Metabolizm kolejnego produktu tego szlaku, kwasu fumarowego, odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, przy czym główną drogą wydalania jest wydychanie w postaci dwutlenku węgla (CO_2).

Eliminacja

Wydychanie CO_2 to główna droga eliminacji fumaranu dimetylu, którą wydalane jest 60% dawki. Wydalanie z moczem i z kałem to wtórne drogi eliminacji, usuwające odpowiednio 15,5% i 0,9% dawki.

Okres półtrwania fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu. Po podawaniu wielokrotnych dawek fumaranu dimetylu w ramach schematu dawkowania nie następuje akumulacja leku macierzystego ani też fumaranu monometylu.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran dimetylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy podawaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek w badanym zakresie dawek, od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu o wyniki analizy wariancji (ANOVA) masa ciała jest główną zmienną wpływającą na ekspozycję (wyrażoną w C_{max} i AUC) u pacjentów z RRMS, ale czynnik ten nie wpływał na oceniane w badaniach klinicznych miary bezpieczeństwa i skuteczności.

Płeć i wiek nie wpływały w klinicznie istotnym stopniu na farmakokinetykę fumaranu dimetylu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat (n=21) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Farmakokinetyka produktu Tecfidera w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, co odpowiada całkowitemu dziennemu AUC równemu $7,24$ h.mg/l).

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na fakt, że wydalanie przez nerki stanowi wtórną drogę eliminacji fumaranu dimetylu, którą usuwane jest mniej niż 16% podanej dawki, nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran dimetylu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach klinicznych nie obserwowano niepożądanych działań opisanych poniżej w punktach „Toksykologia” oraz „Toksyyczny wpływ na reprodukcję”, natomiast działania te obserwowano u zwierząt przy ekspozycji na poziomie podobnym do stężeń klinicznych.

Działanie mutagenne

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków) były dla fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu ujemne. Wyniki testu mikrojąderekowego *in vivo* u szczurów były dla fumaranu dimetylu ujemne.

Działanie rakotwórcze

Badania rakotwórczości fumaranu dimetylu prowadzono na myszach i szczurach przez okres do dwóch lat. Fumaran dimetylu podawano myszom w doustnych dawkach 25, 75, 200 i 400 mg/kg m.c./dobę oraz szczurom w dawkach 25, 50, 100 i 150 mg/kg m.c./dobę. U myszy częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększała się po dawce 75 mg/kg m.c./dobę, przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej zalecanej dawce u ludzi. U szczurów częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększała się po dawce 100 mg/kg m.c./dobę – ekspozycji około 2 razy

większej niż po zalecanej dawce u ludzi. Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Częstość występowania brodawczaka płaskonabłonkowego i raka w przedżołądku (bezgruczołowej części żołądka) zwiększała się u myszy przy ekspozycji odpowiadającej dawce zalecanej dla ludzi, a u szczurów - przy ekspozycji poniżej tej dawki (w oparciu o AUC). U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksykologia

Niekliniczne badania na gryzoniach, królikach i małpach prowadzono z zastosowaniem fumaranu dimetylu w postaci zawiesiny (fumaran dimetylu w 0,8% roztworze hydroksypropylometylocelulozy) podawanej drogą doustną przez zgłębnik. Badanie przewlekłego stosowania u psów prowadzono z zastosowaniem podawanego doustnie fumaranu dimetylu w postaci kapsułki.

Zmiany w nerkach obserwowano po wielokrotnym doustnym podawaniu fumaranu dimetylu u myszy, szczurów, psów i małp. Regenerację nabłonka kanalików nerkowych, sugerującą uszkodzenie, obserwowano u wszystkich gatunków. Rozrost kanalików nerkowych obserwowano u szczurów, którym produkt ten podawano przez całe życie (badanie dwuletnie). U psów, które przez 11 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, wyliczona graniczna dawka, przy której stwierdzano zanik kory, była trzykrotnie większa niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). U małp, które przez 12 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, zaobserwowano martwicę pojedynczych komórek przy dawkach dwukrotnie większych niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Włóknienie śródmiąższowe i zanik kory obserwowano przy dawce sześciokrotnie większej niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

W jądrach szczurów i psów obserwowano zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego. Efekty te obserwowano u szczurów po dawkach podobnych do dawki zalecanej, a u psów po dawkach trzykrotnie wyższych od dawki zalecanej (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Zmiany zaobserwowane w przedżołądku myszy i szczurów w ramach badań trwających przez 3 miesiące i dłuższych obejmowały rozrost komórek płaskonabłonkowych (hiperplazję) i znaczne zgrubienie warstwy rogowej (hiperkeratozę); stany zapalne oraz występowanie brodawczaka płaskonabłonkowego i raka. U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Doustne podawanie fumaranu dimetylu samcom szczura w dawkach 75, 250 i 375 mg/kg m.c./dobę przed parzeniem i w okresie parzenia nie miało wpływu na płodność samców, aż do najwyższej badanej dawki (co najmniej dwa razy większej od dawki zalecanej na podstawie AUC). Doustne podawanie fumaranu dimetylu samicom szczura w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg m.c./dobę przed parzeniem, w okresie parzenia i do 7. dnia ciąży, powodowało zmniejszenie liczby faz płodnych w okresie 14-dniowym oraz zwiększało liczbę zwierząt z przedłużonym okresem międzyrodowym po najwyższej badanej dawce (11 razy większej od dawki zalecanej na podstawie AUC). Zmiany te nie miały negatywnego wpływu na płodność ani na liczbę żywych płodów.

Wykazano, że u szczurów i królików fumaran dimetylu przenika przez błonę łożyskową do krwi płodu, przy czym stosunek stężenia w osoczu płodu do stężenia w osoczu matki wynosił odpowiednio 0,48- 0,64 i 0,1. Nie obserwowano wad rozwojowych po żadnej dawce fumaranu dimetylu u szczurów ani u królików. Podawanie fumaranu dimetylu w doustnych dawkach 25, 100 i 250 mg/kg m.c./dobę ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wywoływało działania niepożądane u samic po dawkach czterokrotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC oraz prowadziło do niskiej masy ciała płodów oraz opóźnienia kostnienia (w obrębie kości śródstopia i paliczek kończyn tylnych) po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Niższą masę ciała płodów i opóźnienie kostnienia uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na

matkę (zmniejszenie masy ciała i ilości przyjmowanego pokarmu).

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 75 i 150 mg/kg m.c./dobę ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy nie wpływało w żaden sposób na rozwój zarodka i płodu, natomiast prowadziło do zmniejszenia masy ciała u matek po dawkach siedmiokrotnie wyższych od dawki zalecanej, a do większej liczby poronień po dawkach 16-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC.

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg m.c./dobę samicom szczura w trakcie ciąży i laktacji prowadziło do obniżenia masy ciała u potomstwa w pokoleniu F1 oraz opóźnienia dojrzałości płciowej u samców pokolenia F1 po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Nie wykazano wpływu na płodność potomstwa w pokoleniu F1. Niższą masę ciała potomstwa uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (mikrotabletki dojelitowe)

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Koloidalny bezwodny krzemu dwutlenek
Magnezu stearynian
Trietylu cytrynian
Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1: 1) dyspersja 30%
Symetykon
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Nadruk kapsułki (czarny tusz)

Szelak
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki 120 mg: 14 kapsułek w blisterach z PVC/PE/PVDC-PVC zamkniętych folią aluminiową.
Kapsułki 240 mg: 56 albo 168 kapsułek w blisterach z PVC/PE/PVDC-PVC zamkniętych folią aluminiową.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.