

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1.ИМЕ НА ЛЕК

TECFIDERA® 120 mg гастрорезистентни капсули, тврди
TECFIDERA® 240 mg гастрорезистентни капсули, тврди

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

TECFIDERA® 120 mg гастрорезистентни капсули, тврди
Секоја гастрорезистентна капсула, тврда содржи 120 mg диметил фумарат.

TECFIDERA® 240 mg гастрорезистентни капсули, тврди
Секоја гастрорезистентна капсула, тврда содржи 240mg диметил фумарат.

За потполната листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентни капсули, тврди.

TECFIDERA® 120 mg гастрорезистентни капсули, тврди

Зелени и бели гастрорезистентни капсули, тврди, големина 0, со ознака 'BG-12 120 mg', која содржи микротаблети.

TECFIDERA® 240 mg гастрорезистентни капсули, тврди

Зелени гастрорезистентни капсули, тврди, големина 0, со ознака 'BG-12 240 mg', која содржи микротаблети.

4.КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

TECFIDERA® е индицирана за третман на возрасни пациенти со релапсирачко-ремитентна мултиплла склероза (видете во делот 5.1 за важна информација за популациите кај кои не е потврдена ефикасноста).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот треба да отпочне под надзор на лекар кој има искуство во третирањето на мултиплла склероза.

Дозирање

Почетната доза е 120 mg дадена двапати на ден. По 7 дена, потребно е дозата да се покачува до препорачаната доза за одржување од 240 mg двапати на ден (види дел 4.4).

Доколку пациентот ја пропушти дозата, не треба да зема двојна доза. Пациентот треба да ја земе пропуштената доза, доколку меѓу дозите има разлика од 4 часа. Инаку, пациентот треба да чека до следната доза кога е по распоред.

Привремено намалување на дозата на 120 mg двапати на ден може да ја намали појавата на црвенило на лицето и несаканите ефекти од страна на гастроинтестиналниот систем. Во тек на 1 месец, треба да се продолжи со препорачаната доза за одржување од 240 mg двапати на ден.

TECFIDERA® треба да се зема со храна (види дел 5.2). Кај оние пациенти кај кои е можна појавата на црвенило на лицето или гастроинтестинални несакани ефекти, подносливоста кон TECFIDERA® може да се подобри со земање со храна (види делови 4.4, 4.5 и 4.8).

Посебна популација

Постари особи

Клиничките студии со TECFIDERA® биле со ограничена експозиција на пациенти на возраст од 55 години и над, и не вклучиле доволен број на пациенти на возраст од 65 години и над за да се одреди дали тие реагираат различно од помладите пациенти (види дел 5.2). Врз основ на механизмот на



делување на активната материја не постојат никакви теоретски причини за било какво подесување на дозата кај постарите пациенти.

Бубрежно и хепатално оштетување

TECFIDERA® не е испитувана кај пациенти со оштетување на бубрезите црниот дроб. Врз основа на клинички фармаколошки студии, не е потребно подесување на дозата (види дел 5.2). Потребна е претпазливост кога се третираат пациенти со тежок степен на оштетување на бубрезите или црниот дроб (види дел 4.4).

Педијатриска популација

Сеуште не е утврдена безбедноста и ефикасноста на TECFIDERA® кај деца иadolесценти на возраст од 10 до 18 години.

Податоците кои моментално се достапни се описани во дел 4.8, 5.1 и 5.2 но не може да се даде препорака за дозирање. Нема релевантни податоци за употреба на TECFIDERA® кај деца помали од 10 години возраст со индикација на релапсирачко-ремитентна мултиплакслероза.

Начин на администрација

За перорална употреба.

Капсулите треба да се проголтаат цели. Капсулата или нејзината содржина не смеат да се кршат, делат, растворат, шмукаат или џвакаат затоа што ентеричното обложување на микротаблетите ги превенира иритантните ефекти на желудникот.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност кон активната материја или кон било кој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Крв/лабораториски тестови

Промени во параметри на лабораториски тестови се забележани кајсубјектикоисетретиранисодиметилфумарат. Овие промени се однесуваат на бубрезите (види дел 4.8). Клиничките импликации на овие промени се непознати. Се препорачува да се направат проценка на функцијата на бубрезите (на пр. креатинин, BUN и уриноанализа) пред отпочнување на третманот, по 3 и 6 месеци од третманот, потоа на секои 6 до 12 месеци и ако е клинички индицирано.

Оштетување на црниот дроб предизвикано од употреба на лек, вклучувајќи покачувањето на хепаталните ензими (\geq Знатно над горната граница на нормалата(ULN)) и покачувањето на билирубин (>2 ULN) може да се појават при третман со диметилфумарат. Времето на појавување може да биде веднаш, неколку недели или подолго. Забележано е исчезнување на несаканите реакции по прекин на третманот. Сепрепорачувано е да се изврши проценка на крвните трансферази (напр. аланин трансфераза(ALT), аспартата, ион трансфераза(AST)) и вкупнотонивонабилирубин пред почеток на третманот, какошто е клинички индицирано.

Кај пациенти третирани со TECFIDERA® може да дојде до појава на сериозна продолжена лимфопенија (види дел 4.8). Диметилфумарат не е испитувана кај пациенти со пре-егзистирачки низок број на лимфоцити и кога се третираат овие пациенти потребна е претпазливост. Пред отпочнувањето на третманот со TECFIDERA®, треба да се имаат податоци од моментална комплетна крвна слика, вклучувајќи лимфоцити. Ако бројот на лимфоцити е под нормална вредност, треба да се направи темелна проценка на можните причини пред почеток на третман со TECFIDERA®.

По отпочнување со терапија мора да се прави комплетна крвна слика вклучувајќи лимфоцити на секои 3 месеци.

Прекинувањето на терапијата со TECFIDERA® кај пациенти чиј број на лимфоцити $<0.5 \times 10^9/L$ е присутен подолго од 6 месеци треба да се разгледа. Односот корист/ризик од терапијата треба да се преиспита во контекст на другите терапевтски опции на располагање. Клинички фактори, визуелни

испитувања можат да бидат вклучени како дел од повторното разгледување. Ако третманот е продолжен и покрај перзистентен број на лимфоцити $<0.5 \times 10^9/L$, се препорачува зголемена претпазливост (види , исто така, дел за ПМЛ). Бројот на лимфоцити треба да се следи се до оздравување. По оздравување, и во отсуство на алтернативни опции за терапија, одлука за тоа дали повторно да се започне третман со TECFIDERA® или не, после претходен прекин, треба да биде врз основа на клиничка проценка.

Потребно е да се направи проценка роценканакорист / ризик кај пациенткои имаат број на лимфоцити $\geq 0.5 \times 10^9 / L$ и $<0.8 \times 10^9 / L$ подолго од шестмесеци.

Снимање со магнетна резонанца (MP)

Пред започнување со третман со TECFIDERA® основна MP треба да биде достапна (најчесто во рок од 3 месеци) како референца. Потребата од понатамошно MP скенирање треба да биде во согласност со националните и локални препораки. MP визуализација треба да се смета како зголемена претпазливост кај пациенти кои имаат зголемен ризик од појава на ПМЛ. Во случај на клиничко сомневање за ПМЛ, MP треба веднаш да се направи за дијагностички цели.

Прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија (ПМЛ)

ПМЛ настанува во услови лимфопенија ($<0.91 \times 10^9 / L$). Случаи на ПМЛ со диметил фумарат и други медицински производи кои содржат фумарати претежно се појавуваат во услови на продолжена средна до тешка лимфопенија. ПМЛ е опортунистичка инфекција предизвикана од John-Cunningham(JCV)

вирус кој може да биде фатал на или да резултира со тешка капопреченост. PML може да се случи самовопријестојка JCV вирус. Во случај да е потребно да се направи JCV тестирање, треба да се внимава на тоа дека влијанието на лимфопенијата врз точноста на антиJCV вирус тест на антитела не е испитувана кај пациенти третирани со диметил фумарат. Истотака, треба да се напомене дека негативни JCV вирус тест на антитела (во случај на нормален број на лимфоцити) не ја исклучува можноста од понатамошна појава на JCV инфекција.

При првиот знак или симтом на ПМЛ, TECFIDERA® треба да се прекине и соодветни дијагностички евалуации треба да се изведат. Симтомите на ПМЛ можат да бидат слични со симтомите на МС релапс. Типични симтоми поврзани со ПМЛ се различни, напредуваат во тек на денови до недели, може да вклучуваат појава или зголемена слабост на едната страна на телото, неспретност, промени во видот, размислувањето, меморијата, и ориентацијата кои доведуваат до збунетост и промени во карактерот.

Претходен третман со имуносупресивна или имуномодулаторна терапија

Не се изведени студии за евалуација на ефикасност и безбедност на TECFIDERA® при префрлување на пациенти од други терапии за модифицирано заболување на терапија со TECFIDERA®.

Влијанието од претходна терапија со имуносупресиви на развојот на ПМЛ кај пациенти кои се на терапија со диметилфумарат не е познато. Кога пациенти кои употребуваат друга терапија за модифицирано заболување се префрлуваат на TECFIDERA®, периодот на полураспаѓање и начинот на делување на другата терапија мора да се земат во предвид со цел да се спречи адитивен имунолошки ефект а во исто време да се минимизира ризикот од реактивација на МС.

Се препорачува да се направи комплетна крвна слика пред почеток на терапија со TECFIDERA® и во текот на третманот. (види крвни / лабараториски тестови гигре)

Генерално може да се започне со терапија со TECFIDERA® веднаш после прекинување на терапија со интерферон или глатирамер ацетат.

Тешко оштетување на бubreжната и црнодробната функција

TECFIDERA® не е испитувана кај пациенти со тешко оштетување на бubreжната или црнодробната функција и поради тоа, потребна е претпазливост кај овие пациенти (види дел 4.2).

Тешко активно гастроинтестинално заболување

TECFIDERA® не е испитувана кај пациенти со тешко активно гастроинтестинално заболување и поради тоа, потребна е претпазливост кај овие пациенти.

Црвенеење на лицето

Во клиничките испитувања, кај 34% од пациентите третирани со TECFIDERA® се појавило црвенеење на лицето. Кај најголемиот број пациенти кај кои се јавил овој ефект, ефектот бил слаб или умерен по тежина. Податоци од студија изведена на здрави доброволци укажуваат дека појавата на црвенеење при употреба на диметилфумарат највероватно е посредувано од простагландини. Краток третман од 75 mg не-ентерична обложена ацетилсалцилцилна киселина може да биде од корист кај пациентите погодени од нетolerантно црвенило (види дел 4.5). Во две студии на здрави волонтери, појавата и сериозноста на црвенилото во периодот на дозирање е намалена.

Во клиничките испитувања, кај 3 пациенти од вкупно 2,560 кои биле третирани со диметилфумарат имале сериозни симптоми во однос на црвенеење на лицето кои најверојатно биле пречувствителност или анафилактоидни реакции. Овие настани не биле витално-загрозувачки, но довеле до хоспитализација. Лекарите и пациентите треба да се алармираат за оваа можност во случај на тешки реакции на црвенеење на лицето (види дел 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактички реакции

Во пост маркетиншко следење пријавени се случаи на анафилакса/анафилактоидни реакции при употреба на TECFIDERA®. Симптомите вклучуваат диспнеа, хипоксија, хипотензија, енгиоедем, осип или уртикарија. Механизмот на анафилакса предизвикан од диметилфумарат е непознат. Реакциите обично се јавуваат по првата доза, но исто така може да се појават во било кое време од третманот, и може да бидат сериозни и опасни по живот. Пациентите треба да се советуваат да прекинат со употреба на TECFIDERA® и да бараат итна медицинска помош доколку имаат знаци или симптоми на анафилакса. Третманот не треба повторно да се започнува (види Дел 4.8).

Инфекции

Во фаза III плацебо-контролирани студии, инциденцата на инфекции (60% vs 58%) и сериозни инфекции (2% vs 2%) биле слични кај пациентите третирани со TECFIDERA® или плацебо, соодветно.

Сепак поради имуномодулаторните својства на TECFIDERA®, ако кај пациентот се развие сериозна инфекција, треба да се размисли за прекин на третманот со TECFIDERA® и повторно да се размисли за користа и ризикот пред повторното отпочнување на терапијата. Пациентите кои примаат TECFIDERA® треба да се инструкираат да му ги пријавуваат на лекарот симптомите на инфекции. Пациентите со сериозни инфекции не треба да го отпочнат третманот со TECFIDERA® се додека инфекцијата(ите) не се разрешени.

Не постоела зголемена инциденца на сериозни инфекции кај пациентите со број на лимфоцити $<0.8 \times 10^9/L$ или $<0.5 \times 10^9/L$ (види дел 4.8). Ако лекувањето со TECFIDERA® е продолжено и во присуство на умерена до сериозна продолжена лимфопенија, ризикот од опуртунистичка инфекција вклучувајќи и ПМЛ не може да се исклучи (види дел 4.4 во делот ПМЛ).

Херпес зостер инфекции

За време на употребата на TECFIDERA® пријавени се случаи на херпес зостер. Поголемиот број од случаите не биле од сериозна природа, но пријавени се и сериозни случаи како десеминиран облик на херпес зостер, херпес зостер во очи, херпес зостер во уши, херпес зостер инфекции на невролошкиот систем, менингоенцефалитис предизвикан од херпес зостер и менингомиелитис предизвикан од херпес зостер. Овие настани можат да се појават во било кој период од третманот. Пациентите кои употребуваат TECFIDERA® треба да внимаваат на појавата на знаци и симптоми на херпес зостер, особено ако истовремено е присутна и лимфоцитопенија. Во случај на појава на херпес зостер, потребно е да се примени соодветната терапија. Кај пациентите со сериозна инфекција на херпес зостер потребно е да се разгледа можноста од прекинување на третманот со TECFIDERA® се додека инфекцијата не се повлечи (видете дел 4.8)

Почеток на третманот

Третманот со TECFIDERA® треба да започне постепено со цел да се намали појавата на црвенило и гастроинтестинални несакани реакции (види дел 4.2).

Фанкониевсиндром

Пријавени се случаи на Фанкониев синдром кои се поврзани со примената на лекови кои содржат диметилфумарат во комбинација со други естри на фумаратна киселина. Раното дијагностиирање на Фанкониевиот синдром и прекинување на терапијата со диметилфумарат се важни за спречување на појава на ренално нарушување и остеомалација, бидејќи овој синдром често е реверзibilен. Неговите најважни знаци се: протеинурија, гликозурија (со нормално ниво на шеќер во крвта), хипераминоацидурија и фосфатурија (може да е присутна заедно со хипофосфатемија). Прогресијата може да вклучи и симптоми како што се полиурија, полидиспија и слабост на проксималните мускули. Во ретки случаи може да се појави хипофосфатемична остеомалација со нелокализирани болки во коските, зголемено ниво на алкална фосфатаза во серумот и стрес на фрактурите. Важно е да имате на ум дека Фанкониевиот синдром може да се појави и без покачени нивоа на креатинин или намалена брзина на гломеруларна филтрација. Во случај на појава на нејасни симптоми, потребно е да се разгледа можноста за појава на Фанкониев синдром и да се направат соодветните испитувања.

4.5 Интеракции

TECFIDERA® не е испитувана во комбинација со антинейапластични или имуносупресивни терапии и



поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена администрација. Во клинички студии на мултипла склероза, истовремен третман на релапсите со краткотраен режим со интравенски кортикостероиди не бил проследен со клинички релевантно зголемување на инфекцијата.

За време на терапија со TECFIDERA® треба да се земе во предвидистовремена употреба на неживи вакцини спореднационалните планови за вакцинација. Во клиничка студија која вклучувала 71 пациент со релапсирачко-ремитентна мултипласклероза, пациенти кои употребувале TECFIDERA® 240 mg дватидневно најмалку 6 месеци ($n = 38$) или не-пегилириани интерферон најмалку 3 месеци ($n = 33$), достигнале споредлив имунолошки одговор (дефиниран како ≥ 2 пати големо од титарот пред и титарот пост-вакцинација) со тетанус токсOID (повлечен антиген) икоња гранаменингококната полисахаридна вакцина (неоантиген), додека имуниот одговор на различни серотипи на неконјугиран вакцина (T-валентна пневмококна полисахаридна клеточен независен антиген) варира водете групинатретман. Позитивен имунолошки одговор дефиниран како ≥ 4 пати големо титар на антитела на трите вакцини, бил постигнат со помалку субјектив водете групинатретман. Мали бројни разлики во одговорот на тетанусниот токсOID и пневмококалниот серотип 3 полисахарид биле забележани во користнане-пегилириани интерферон.

Нема достапни клинички податоци за ефикасноста и безбедноста на наживите вакцини кај пациентите кои иземаат TECFIDERA®. Живите вакцини може да носат зголемен ризик од клиничка инфекција и не смеат да се даваат на пациенти кои се на третман со TECFIDERA® освен, во исклучителни случаи, овој потенцијален ризик се смета дека го надминува ризикот од не-вакцинирање на индивидуата.

Во тек на третман со TECFIDERA®, истовремена употреба на други деривати на фумаринската киселина треба да се избегнува (локални или системски).

Кај луѓето, диметил фумарат опсежно се метаболизира од страна на естеразите пред да стигне во системската циркулација, и понатамошниот метаболизам се јавува преку кругот на трикарбоксиличната киселина, со не-вклучување на цитохром P450 (CYP) системот. Ризикот од потенцијални интеракции со лекови не е идентификуван од *in vitro* инхибиција на CYP и студии за индукција, р-гликопротеин студија, или студии на врзување на диметил фумарат и монометилфумарат за протеините (главен метаболит на диметил фумарат).

Најчесто користените медицински производи кај пациентите со МС, интрамускулен интерферон beta-1a и глатирамер ацетат, биле клинички тестирали за можни интеракции со диметил фумарат, при што покажано е дека не влијаеле на фармакокинетскиот профил на диметил фумаратот.

Резултатите од студијата изведена на здрави доброволци укажуваат дека појавата на црвенеење при употреба на Tecfidera највероватно е посредувано од простагландин. Во две студии на здрави доброволци администрација на 325 mg (или еквивалентно) не-гастро обложени таблети ацетилсалицилна киселина, 30 минути пред TECFIDERA®, дозирањето тек на 4 дена и во тек на 4 недели содветно, не влијаеле врз фармакокинетскиот профил на TECFIDERA®.

Потенцијалните ризици поврзани со терапијата со ацетилсалицилна киселина треба да се земат во предвид пред ко-администрација со Tecfidera кај пациентите со Релапсирачка Ремисивна МС. Долготрајна (> 4 недели) континуирана употреба на ацетилсалицилна киселина не е проучена. (види дел 4.4 и 4.8).

Истовремена терапија со нефротоксични медицински производи (како што се аминогликозиди, диуретици, нестероидни антиинфламаторни лекови или литиум) може да го зголеми потенцијалот за несакани ефекти од страна на уринарниот систем (на пр. протеинурија види дел 4.8) кај пациентите кои примаат TECFIDERA® (види дел 4.4 Крв/лабораториски тестови).

Консумација на умерени количини на алкохол не влијаат врз експозицијата со диметилфумарати не се проследени со зголемување на инцидентната на несакани реакции. Внес на големи количини на неразредени јаки алкохолни пијалоци (повеќе од 30% алкохол во волумен) може да доведе до покачен степен на растворливост на TECFIDERA® и, поради тоа, може да ја зголеми честотата на гастроинтестинални несакани дејствија.

In vitro студии за индукција на CYP не покажале интеракција помеѓу TECFIDERA® и перорални контрацептиви. Во *in vivo* студија, коадминистрација на TECFIDERA® со перорални контрацептиви (норгестимат и етинилестрадиол) не предизвикала било какви релевантни промени во експозицијата на перорални контрацептиви. Не се изведени студии со

перорални контрацептиви кои содржат други прогестерони, меѓутоа и покрај тоа сепак не се очекува ефект на TECFIDERA® на нивната изложеност.

Педијатриска популација

Студиите на интеракција се изведени само на возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат или ограничен број на податоци за употребата на диметил фумарат кај бремени жени. Студиите на животни покажале токсичност во репродуктивните процеси (види дел 5.3). TECFIDERA® не се препорачува во тек на бременоста и кај жените во репродуктивен период кои не користат соодветна контрацепција (види дел 4.5). TECFIDERA® може да се користи во текот на бременоста само ако има јасна индикација и ако потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали диметил фумарат или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Ризикот за новороденото/доенчето не може да се исклучи. Мора да се направи одлука дали да се прекине доењето или да се прекине третманот со TECFIDERA®. Треба да се земе во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

Плодност Нема податоци за ефектите на диметилфумаратврз фертилноста кај луѓето. Податоците од претклиничките студии не сугерираат дека диметил фумаратот би бил придружен со зголемен ризик од намалена фертилност (види дел 5.3).

4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

TECFIDERA® нема или има незначително внимание врз способноста за возење и управување со машини. Не се изведени студии за ефектот врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини, но не се пронајдени потенцијални ефекти во клиничките студии со диметилфумарат кои би влијаеле врзспособноста.

4.8 Несакани дејства

Заклучок за безбедносниот профил

Најчестите несакани дејства (инциденца $\geq 10\%$) кај пациентите третирани со диметил фумарат биле црвенеење на лицето и гастроинтестинални настани (на пр. дијареја, гадење, абдоминална болка, болка во горниот дел од абдоменот). Црвенеењето и гастроинтестиналните настани имале тенденција да започнуваат на почетокот на третманот (главно во тек на првиот месец) и кај пациентите кај кои се јавиле овие ефекти, тие може да продолжат да се јавуваат интермитентно во текот на третманот со TECFIDERA®. Најчестите пријавени несакани ефекти кои доведуваат до прекин (инциденца $> 1\%$) на терапијата со TECFIDERA® биле црвенеење на лицето (3%) и гастроинтестинални настани (4%).

Во плацебо-контролираните и неконтролирани клинички студии, вкупно 2,468 пациенти примиле TECFIDERA® и биле следени во шериод до 4 години со севкупна експозиција која е еквивалентна на 3,588 пациент-години. Околу 1,056 пациенти примале третман со TECFIDERA® повеќе од 2 години. Искуството кај неконтролирани клинички испитувања било во согласност со искуството од плацебо-контролираните клинички студии.

Табеларен заклучок од несаканите дејства

Несаканите ефекти, кои биле почесто пријавувани кај пациентите кои примале TECFIDERA® отколку оние со плацебо, се презентирани во долната Табела. Сите податоци се добиени од 2 пилот студии од фаза 3, кои се плацебо-контролирани, двонослепи клинички испитувања со вкупно 1,529 пациенти третирани со TECFIDERA® и во тек на 24 месеци со севкупна експозиција на 2,371 пациент-години (види дел 5.1). Фреквенциите кои се описани во подолната Табела се базираат врз 769 пациенти кои биле третирани со TECFIDERA® 240 mg два пати на ден и 771 пациенти третирани со плацебо.

Несаканите ефекти се презентирани како MedDRA Системи и Органи. Инциденцата на несакани реакции е според следните категории:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

- Невообичаено($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)
- Многу ретки ($<1/10,000$)
- Непознато (фрејкфенцијата не може да се утврди од достапните податоци)

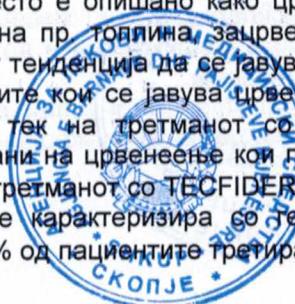
MedDRA Системи и Органи	Несакано дејство	Честота
Инфекции и инфестации	Гастроентеритис	Често
	Прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија (ПМЛ) ¹	Непознато
	Херпес зостер	Непознато
Крв и пореметување на лимфниот систем	Лимфопенија	Често
	Леукопенија	Често
	Тромбоцитопенија	Невообичаено
Пореметување на имуниот систем	Пречувствителност	Невообичаено
	Анафилакса ¹	Непознато
	Диспнеа ¹	Непознато
	Хипоксија ¹	Непознато
	Хипотензија ¹	Непознато
	Ангиоедем ¹	Непознато
Пореметување на нервниот систем	Чувство на жарење	Често
Васкуларни пореметувања	Црвенеење на лицето	Многу често
	Напливи на топлина	Често
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареја	Многу често
	Гадење	Многу често
	Болка во горниот абдомен	Многу често
	Абдоминална болка	Многу често
	Повраќање	Често
	Диспепсија	Често
	Гастритис	Често
Пореметувања на хепатобилијарниот систем	Гастроинтестиналнопореметување	Често
	Покачена аспартатаминотрансфераза	Често
	Покачена аланинаминотрансфераза	Често
Кожа и пореметување на субкутаните ткива	Оштетувањенацрниотдробпредизвиканоодупотребаналек ¹	Непознато
	Пруритус	Често
	Кожен исип	Често
Бубрежни и уринарни пореметувања	Еритем	Често
	Протеинурија	Често
Општи пореметувања и состојба на местото на администрација	Чувство на топлина	Често
Испитувања	Кетони одредени во урина	Многу често
	Присутни албумини во урина	Често
	Намален број на бели крвни клетки	Често

¹Несакани дејства појавени само за време на пост-маркетиншко искуство

Опис на селектирани несакани дејства

Црвенеење на лицето

Во плацебо-контролирани студии, инциденцата на црвенеење (34% наспроти 4%) и напливи на топлина (7% наспроти 2%) била покачена кај пациентите третирани со TECFIDERA® споредбено со плацебо. Црвенеењето најчесто е описано како црвенеење или напливи на топлина, но може да вклучува и други настани (на пр. топлина, зацрвенување, чешање и сензации на печење). Овие настани на црвенеење имаат тенденција да се јавуваат на почетокот на третманот (главно во тек на првиот месец) и кај пациентите коишто се јавува црвенеење, овие настани може да продолжат да се јавуваат интермитентно во тек на третманот со TECFIDERA®. Кај пациентите со црвенеење, најголемиот дел имале настани на црвенеење коишто биле слаби до умерени. Секвулно, 3% од пациентите го прекинале третманот со TECFIDERA® поради црвенеење. Инциденцата на сериозно црвенеење, кое може да се карактеризира со генерализиран едем, исип и / или пруритус, е забележано кај помалку од 1% од пациентите третирани со TECFIDERA®(види дел 4.2, 4.4 и 4.5).



Гастроинтестинални

Инциденцата на гастроинтестинални настани (на пр. дијареја [14% наспроти 10%], гадење [12% наспроти 9%], болка во горниот дел од абдоменот [10% наспроти 6%], абдоминална болка [9% наспроти 4%], повраќање [8% наспроти 5%] и диспепсија [5% наспроти 3%]) била зголемена кај пациентите кои биле третирани со TECFIDERA® споредбено со плацебо. Гастроинтестиналните настани имале тенденција да се јавуваат на почетокот на третманот (главно во текот на првиот месец) и кај пациентите кај кои се јавиле овие настани, тие може да продолжат да се јавуваат интермитентно во тек на третманот со TECFIDERA®. Кај најголемиот број на пациенти кои имале вакви настани, тие биле слаби до умерени по тежина. 4% од пациентите третирани со TECFIDERA® го прекинале третманот поради гастроинтестинални настани. Инциденцата на сериозни гастроинтестинални настани, вклучувајќи гастроентеритис и гастритис, е забележана кај 1% од пациентите третирани со TECFIDERA® (види дел 4.2).

Хепатална функција

Врз основа на податоците од плацебо-контролирани студии најголемиот дел од пациентите со покачените вредности имале трансаминази кои биле <3 пати над горниот лимит од нормалните вредности (ULN). Покачената инциденца на покачувања на хепаталните трансаминази кај пациентите третирани со TECFIDERA® во однос на плацебо примарно е забележана во првите 6 месеци од третманот. Покачувањата на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата ≥ 3 пати над ULN, е забележано кај 5% и 2% од пациентите третирани со плацебо и 6% и 2% од пациентите третирани со TECFIDERA®. Прекинот на терапијата поради покачени хепатални трансаминази бил $<1\%$ и бил сличен кај пациентите третирани со TECFIDERA® или плацебо. Во плацебо-контролирани студии немало покачувања на трансаминазите ≥ 3 патинад ULN соистовремени покачувања >2 патинад ULN.

Покачувањето на хепаталните ензими случаи на оштетувања на црниот дроб предизвикани од употреба на лек (покачувања на трансаминазите ≥ 3 патинад ULN соистовремени покачувања >2 патинад ULN) биле пријавени во постмаркетиншко искуство после употреба на TECFIDERA® кои исчезнале по прекин на третманот.

Инфекции

Со примената на TECFIDERA® пријавени се случаи на херпес зостер инфекции. Во долготрајни продолжени клинички испитувања кои се во тек, TECFIDERA® примале 1736 пациенти со мултиплла склероза, од кои кај приближно 5% еднаш или повеќе пати се појавил херпес зостер. Овие настани во повеќе случаји биле со блага до умерена тежина. Кај голем број на испитаници, вклучувајќи ги и оние со сериозна херпес зостер инфекција, бројот на лимфоцити бил над нормалната граница на нормала. Меѓу испитаниците кои истовремено имале и лимфоцитопенија преовладувала лимфопенија од 2 и 3 степен. Во периодот после ставање на лекот во промет, повеќето случаи со херпес зостер инфекција не биле сериозни и биле решени со лекување. Податоците за абсолютниот број на лимфоцити кај пациентите со херпес зостер инфекција во период после ставање на лекот во промет се ограничени. Меѓутоа, во рамките на пријавените случаи кај повеќето пациенти пријавена е лимфопенија 2 степен ($<0.8 \times 10^9/L$ до $0.5 \times 10^9/L$) или 3 степен ($<0.5 \times 10^9/L$ до $0.2 \times 10^9/L$) (видете во дел 4.4).

Лимфопенија

Во плацебо-контролираните студии, најголемиот број од пациентите (>98%) имале нормални вредности на лимфоцитите пред отпочнувањето на третманот. По отпочнувањето на третманот со TECFIDERA®, средниот број на лимфоцити се намалил во тек на првата година со соодветно плато. Средно, бројот на лимфоцити се намалил за околу 30% од базичните вредности. Средниот и просечниот број на лимфоцитите останал во нормалните граници. Бројот на лимфоцити $<0.5 \times 10^9/L$ е забележан кај <1% од пациентите третирани со плацебо и кај 6% од пациентите третирани со TECFIDERA®. Број на лимфоцити од $<0.2 \times 10^9/L$ бил забележан кај 1 пациент третиран со TECFIDERA® и кај ниту еден пациент на плацебо.

Во клиничките студии (контролирани и неконтролирани), 9% од пациентите имале умерена лимфопенија (број $\geq 0.5 \times 10^9/L$ и $<0.8 \times 10^9/L$) во последните шест месеци; 2% од пациентите имале тешка лимфопенија (број $<0.5 \times 10^9/L$) во последните шест месеци и во оваа група повеќето имале број на лимфоцити $<0.5 \times 10^9/L$ во континуираната терапија.

ПМЛ се појавила во услови на лимфопенија ($<0.91 \times 10^9/L$) (види дел 4.4). Случаи на ПМЛ се појавуваат претежно во услови на продолжена средна до тешка лимфопенија.



Лабораториски абнормалности

Во плацебо-контролирани студии, уринарните кетони (1+ или повисоко) биле повисоки кај пациентите третирани со TECFIDERA®(45%) споредбено со плацебо (10%). Не се забележани несакани клинички консеквенци во клиничките испитувања.

Нивоата на 1,25-дихидроксивитамин Д биле намалени кај пациентите третирани со TECFIDERA® во однос на плацебо (средно процентуално намалување од почетните вредности на 2-годишно ниво од 25% наспроти 15%) и нивоата на паратхормонот(PTH) биле покачени кај пациентите третирани со TECFIDERA® во однос на плацебо (средно процентуално намалување од почетните вредности на 2-годишно ниво од 29% наспроти 15%). Средните вредности за обата параметри останале во нормалниот опсег.

Продолжено зголемување на просечниот број на еозинофили е забележано во текот на првите 2 месеци од терапијата.

Педијатриска популација

Безбедност на TECFIDERA® кај педијатриски пациенти со мултипла склероза под 18 годишна возраст сеуште не е утврдена. Во една мала 24-неделна отворена неконтролирана студија кај педијатриски пациенти со PPMC на возраст од 13 до 17 години (120 mg два пати на ден во период од 7 дена, а потоа 240 mg два пати на ден во преостанатиот период од третманот; популација на која се правело проценка на резултатите n=22), по што следи и продолжување на испитувањето во траење од 96 недели (240 mg два пати на ден, популација за која се правела проценка на безбедноста n=20), безбедносниот профил бил сличен на овој забележан кај возрасни пациенти.

Пријавување на несаканиреакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. Со пријавувањето на сомнителни реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Пријавени се случаи на предозирање со TECFIDERA®. Симтомите описани во овие случаи се во согласност со веќе познатиот профил на несакани реакции на TECFIDERA®. Неспознатите терапевтски интервенции заподобрувања на елиминацијата на TECFIDERA® а исто така нема ни познат антидот. Вослучај на предозирање, сепрепорачувада биде започната симптоматска супорттивна терапија како што е клинички индицирано.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски свойства

Фармакотераписка група: Антинеопластични и имуномодулаторни лекови, АТС код: L04AX07.

Механизам на делување

Механизмот преку кој диметил фумарат ги манифестира терапевтските ефекти при мултипла склероза не е потполно јасен. Претклиничките студии укажуваат дека фармакодинамскиот одговор на диметил фумарат изгледа дека е примарно посредуван преку активирања на транскрипциската патека на Јадрениот фактор (еритроид-деривиран 2)-налик 2 (Nrf2). Покажано е дека диметил фумарат ги регулира нагорно Nrf2-зависините антиоксидативни тени кај пациентите (на пр. NAD(P)H дехидрогеназа, квинон1; [NQO1]).

Фармакодинамски ефекти

Ефекти врз имуниот систем

Во претклинички и клинички студии, терапијата со диметилфумарат демонстрирала антиинфламаторни и имуномодулаторни можности. Диметил фумарат и монометилфумаратот, главниот метаболит на диметил фумаратот значително ја намалуваат активацијата на имуните клетки и следственото ослободување на про-инфламаторни цитокини како одговор на инфламаторен стимулус во претклинички модели. Во клинички студии на пациенти со псоријаза,



диметил фумарат влијаел врз лимфоцитите (фенотиповите) преку надолна регулација на профилите на про-инфламаторнитецитокини($T_{H}1$, $T_{H}17$), и насочувал кон анти-инфламаторна продукција ($T_{H}2$). Диметил фумарат покажал терапевтска активност во многубројни модели на инфламаторни и невроинфламаторни повреди. Во студии од Фаза Зкај пациенти со МС, по третманот со TECFIDERA®, средната вредност на бројот на лимфоцити се намалил за средно 30% од нивната почетна вредност, во тек на првата година со следствено плато.

Клиничка ефикасност и безбедност

Изведени се две, 2 годишни, рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии [Study 1 (DEFINE) со 1234 субјекти и студијата 2 (CONFIRM) со 1417 субјекти] на субјекти со релапсирачка-ремитирачкамултиплла склероза (PPMC). Субјектите со прогресивна форма на МС не биле вклучени во овие студии. Ефикасноста (види Табела подолу) и безбедноста се прикажани кај субјектите преку резултатите на Проширената Скала на Статусот за Ограничено (EDSS) кој се движеле од 0 до 5, кои имале најмалку 1 релапс во текот на годината пред рандомизацијата, или 6 недели пред рандомизацијата имале снимање (MRI) кое покажало најмалку една gadolinium-enhancing (Gd+) лезија. Судијата 2 вклучувала референтен лек (т.е. лекарот во студијата / испитувач прави проценка на одговорот на третманот на студијата)-референтен лекна глатирамер ацетат.

Во студијата 1, пациентите ги имале следните карактеристики (средни вредности на почетните вредности): возраст 39 години, времетраење на болеста 7 години, EDSS скор 2.0. Како дополнна на овој податок, 16% од пациентите имале скор на EDSS>3.5, 28% имале ≥ 2 релапси во претходната година и 42% имале претходно примано друг одобрен третман за МС. Во MRI кохортната студија 36% од пациентите кои влегле во студијата имале Gd+ лезии на почетокот (среден број на Gd+ лезии 1.4).

Во студијата 2, пациентите ги имале следните карактеристики (средни вредности на почетните вредности): возраст 37 години, времетраење на болеста 6 години, EDSS скор 2.5. Како дополнна на овој податок, 17% од пациентите имале скор на EDSS>3.5, 32% имале ≥ 2 релапси во претходната година и 30% имале претходно примано друг одобрен третман за МС. Во MRI кохортната студија 45% од пациентите кои влегле во студијата имале Gd+ лезии на почетокот (среден број на Gd+ лезии 2.4).

Споредбено со плацебо, субјектите кои биле третирани со TECFIDERA® имале клинички видливо и статистички значајно намалување на: крајната цел во Судијата 1, пропорција на субјекти кои имале релапс на 2 години; и крајната цел во студијата 2, релапс на годишно ниво на 2-та година.

Релапсот на годишно ниво за глатирамер ацетат и плацебо бил 0.286 и 0.401 во Судијата 2, што одговара на намалување од 29% ($p=0.013$), што е во согласност со одобрено внатрешно упатство.

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	TECFIDERA® 240 mg Два пати на ден	Плацебо	TECFIDERA® 240 mg Два пати на ден	Глатирамер ацетат
Клинички крајни цели^a					
Бр. на субјекти	408	410	363	359	350
Релапс на годишно ниво	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Однос (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Пропорција на релапси	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Однос на ризик (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Пропорција со 12- неделна потврдена прогресија на ограничувањето	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
Однос на ризик (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Пропорција со 24- неделна потврдена прогресија на ограничувањето	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Однос на ризик (95% CI)		0.72 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)



	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	TECFIDERA® 240 mg Два пати на ден	Плацебо	TECFIDERA® 240 mg Два пати на ден	Глатирамер ацетат
MRI Крајни цели^b					
Бр. на субјекти	165	152	144	147	161
Среден број на нови или ново зголемени T2 лезии над 2 години	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Среден однос на лезии (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Среден број на Gdлезии на 2 години	1.8 (0)	0.1 (0.0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Очекуван однос (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Среден број на нови T1 хипointензивни лезии над 2 години	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Среден однос на лезии (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aСите анализи на клиничките крајни вредности биле наменети за третман; ^bMRIанализата користела MRI кохорт

*P-вредност< 0.05; **P-вредност< 0.01; ***P-вредност< 0.0001; #статистички незначајно

Ефикасноста кај пациентите со висока активност на болеста:

Забележани се постојани ефекти од третманот врз релапсите кај подгрупа на пациенти со висока активност на болеста, додека не е јасно утврден ефектот врз времето до 3-месечна пролонгираност на прогресијата со ограничување. Поради дизајнот на студиите, висока активност на болеста била дефинирана како:

- Пациенти со 2 или повеќе релапси во една година, и со една или повеќе Gd-појачани лезии на мозокот MRI (n=42 во DEFINE; n=51 во CONFIRM) или,
- Пациенти кај кои полн и адекватен режим (најмалку 1 година третман) со бета-интерферон не дал одговор, кои имаат најмалку 1 релапс во претходната година додека се на терапија, и најмалку 9 T2-хиперинтензивни лезии на кранијален МРИ или најмалку 1 Gd-појачана лезија, или пациенти кои имаат непроменет или покаченстепен на релапс во претходната година споредбено со претходните 2 години (n=177 кај DEFINE; n=141 кај CONFIRM).

Педијатриска популација

TECFIDERA® била оценувана во отворена, неконтролирана студија со 22 педијатриски пациенти навозрастод 13-17 годиниско релапсирачко-ремитентна мултипла склерозанавозрастод 13-17 години. Пациентите примале TECFIDERA® 120 mg двапатина денвотекна 7 дена, потоа 240 mg двапатина денво тек на 24 недели. Просечниот број на нови или нови зголемувања на T2 хиперинтензивните лезии се променил од 2, во периодот од 8 недели пред започнување на третманот, во 0 вовекотнапоследните 8 недели од третманот. (просечна промена – 2, n = 16). Пациентите потоа соработувале и во дополнителното испитување кои траело 96 недели. Помеѓу 10 пациенти помеѓу 64 и 72 недела со MP податоци вклучени од дополнителното испитување, средниот број на испитаници со нови или новопрощирени T2 хиперинтензивни лезии е 0 (распон 0,2). За цело времетраење на третманот (120 недели) годишната стапка на рецидиви била 0,2, што претставува релативно намалување на рецидивите од 84,5% (n=20; 95% CI [66,8,98,8], p<0,0001) во однос на годините пред почетокот на лечењето. Овој податок треба внимателно да се разгледа со оглед на ограничениот дизајн на испитувањата. Ови податоци треба внимателно да се сореднат со податоците за третманот (без контролна група, "pre- versus post-dose" споредба) (види дел 4.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Пероралноадминистрираната диметил фумарат подлежи на брза пресистемска хидролиза преку естеразите и се конвертира до нејзиниот главен метаболит, монометилфумарат, кој исто така е активен. Диметил фумарат не се оддердува во плазмата по перорална администрација на TECFIDERA®. Поради тоа, сите фармакокинетски анализи поврзани со диметил фумарат се изведени со концентрациите на монометилфумарат. Фармакокинетските податоци се добиени од субјекти со мултипла склероза и здрави доброволци.



Апсорпција

T_{max} на монометилфумарат е 2 до 2.5 часа. TECFIDERA® гастро-резистентните капсули, цврсти содржат микротаблети, кои се заштитени со ентеричко обложување, па поради тоа, не се појавува апсорпција се додека тие не го напуштат желудникот (општо помалку од 1 час). По доза од 240 mg два пати на ден администрацирана со храна, средните максимални вредности (C_{max}) биле 1.72 mg/l и севкупната експозиција под кривата(AUC) била 8.02 h.mg/l кај субјектите кои имаат мултипла склероза. Севкупно, C_{max} и AUC се покачуваат дозно- зависно во опсег на дози кои биле испитувани (120 mg до 360 mg). Кај субјектите со мултипла склероза, две дози од 240 mg биле администрацирани во интервал од 4 часа како дел од троен режим на дозирање. Ова резултирало со минимално кумулирање на експозицијата кон лекот што доведува до покачување на средната вредност на Стакход 12% споредбено со дозирање два пати на ден (1.72 mg/l за два пати споредбено со 1.93 mg/l кај дозирање три пати на ден) без импликации по безбедноста.

Храната нема клинички значаен ефект врз експозицијата кон диметил фумарат. Но, TECFIDERA® треба да се зема со храна поради подобрување на подносливоста во однос на црвенеењето на лицето или гастроинтестиналните несакани ефекти (види дел 4.2).

Дистрибуција

Соодветниот волумен на дистрибуција по перорална администрација на 240 mg диметил фумарат се движи помеѓу 60 L и 90 L. Врзувањето за плазматските протеини на монометилфумарат кај луѓето се движи помеѓу 27% и 40%.

Биотрансформација

Кај луѓето, диметил фумарат опсежно се метаболизира со помалку од 0,1% од дозата излачена како непроменет диметил фумарат во урината. Почетно тој се метаболизира преку естеразите, што се одвива во гастроинтестиналниот тракт, крвта и ткивата, пред да стигне во системската циркулација. Понатамошниот метаболизам се одвива преку циклусот на трикарбоксилната киселина, со не-вклучување на системот на цитохромР450 (CYP). Студија со примена на единечна доза од 240 mg ^{14}C -диметил фумарат ја идентификувала гликозата како предоминантен метаболит во човечката плазма. Другите циркулирачки метаболити биле фумаринска киселина, лимунска киселина и монометилфумарат. Понатамошниот метаболизам на фумаринската киселина се одвива преку циклусот на трикарбоксилната киселина, со издишување на CO₂ како примарен пат на елиминација.

Елиминација

Главниот пат на елиминација на диметил фумарат е издишување на CO₂ кој се смета дека е 60% од дозата. Секундарни патишта на елиминација се бубрезите и фецесот, сметајќи на 15.5% и 0.9% од дозата.

Терминалниот полуживот на монометилфумарат е краток (околу 1 час) и кај најголемиот број на индивидуи го нема циркулирачки метаболит на 24-от час. Кумулацијата на лекот или монометилфумаратот не се појавува при повеќекратни дози на диметил фумарат применет во терапевтски режим.

Линеарност

Експозицијата кон диметил фумарат се покачува дозно- зависно при единечни и повеќекратни дози во опсег на дози кои се испитувани од 120 mg до 360 mg.

Фармакокинетика кај специјални групи на пациенти

Врз основ на резултатите од анализата на варијанса (ANOVA), телесната тежина е главната коваријанса на експозицијата (преку C_{max} и AUC) кај субјекти со PPMC, но не влијае врз безбедноста и ефикасноста кои се евалуирани во клиничките студии.

Полот и возрастта немаат клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на диметил фумарат. Не е испитувана фармакокинетиката кај пациенти на возраст од 65 години и над.

Педијатричка популација

При отворена студија($n=21$) испитувани бил профилот на фармакокинетика на TECFIDERA® 240mg давана два пати на ден кај педијатрички пациенти навозрастод 13-17 години со релапсирачко-ремитентна мултипласклероза. Фармакокинетиката на диметил фумарат била во согласност со она што било претходно забележано кај возрасни пациенти ($C_{max}:2.00\pm1.29$ mg/l; $AUC_{0-12hr}: 3.62\pm1.16$ h.mg/l, што одговара на севкупната дневна AUC на 7.24 h. mg /l).

Бубрежно оштетување

Поради тоа што бубрезите се секундарниот пат на елиминација на диметил фумарат кој учествува со



помалку од 16% од администрираната доза, евалуацијата на фармакокинетиката кај индивиду со оштетени бубрези не е изведена.

Хепатално оштетување

Диметил фумарат и монометилфумарат се метаболизираат преку естеразите, без вклучување на системот CYP450, па поради тоа евалуацијата на фармакокинетиката кај индивиду со оштетен хепар не е изведена.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Несаканите реакции кои се описани во секциите за Токсикологија и Репродуктивна токсичност не се забележани во клиничките студии, но се забележани кај животни при нивоа на експозиција слични на нивоата при клиничка експозиција.

Мутагеност

Диметил фумарат и монометилфумарат биле негативни во цела батерија на *in vitro*есеи (Ames, хромозомска аберација во клетки на цицачи). Диметил фумарат бил негативен во *in vivo* микронуклеус есејот на стаорци.

Канцерогеност

Студиите на канцерогеност на диметил фумарат биле изведени во тек на 2 години на глувци и стаорци. Диметил фумарат бил администриран перорално во дози од 25, 75, 200 и 400 mg/kg/ден на глувци, и во дози од 25, 50, 100, и 150 mg/kg/ден на стаорци. Кај глувците, инциденцата на бурежен тубуларен карцином била покачена при доза од 75 mg/kg/ден, при еквивалентна експозиција на препорачаната доза за луѓе (AUC). Кај стаорците, инциденцата на бурежен тубуларен карцином била покачена при доза од 100 mg/kg/ден, околу 2 пати повисока експозиција отколку препорачаната доза за возрасни. Релевантноста на овој податок за ризикот кај луѓето е непознат.

Инциденцата на папилом од сквамозни клетки и карцином во не-жлездениот дел од абдоменот била покачена при иста експозиција кон препорачаната доза за луѓе кај глувци и под нивото на експозиција кон препорачаната доза за луѓе кај стаорци (врз основ на AUC). Цревата на глодарите немаат дел кој одговара на човекот.

Токсикологија

Претклиничките студии кај глодари, зајаци и мајмуни се изведени со суспензија на диметил фумарат (диметил фумарат во 0,8% хидроксипропилметилцелулоза) кој е администриран перорално со сонда. Студија на хронична токсичност кај кучиња е изведена со перорална администрација на капсули диметил фумарат.

Забележани се промени во бурезите по повторувана перорална администрација на диметил фумарат на глувци, стаорци, кучиња и мајмуни. Кај сите специеси е забележана регенерација на епителот на бурежните тубули, кој бил оштетен. Кај стаорците е забележана бурежна тубуларна хиперплазија при дозирањето (2-годишна студија). Кај кучињата кои примале дневна перорална доза на диметил фумарат во текот на 11 месеци, 3 патиповеќеодпрепорачаната доза (врз основ на AUC). Кај мајмуни кои примале дневна перорална доза на диметил фумарат во текот на 12 месеци, сезабележани кортикална атрофија и некроза на единечни клетки; дози кои биле 2 пати над препорачаните врз основ на AUC и била забележана интерстицијална фиброза дози кои биле 6 пати над препорачаните врз основ на AUC. Не е позната релевантноста на овие наоди за луѓето.

Кај стаорци и кучиња, забележана е дегенерација на семинифорниот епител во тестисите. Овие наоди биле забележани при препорачаната доза кај стаорци и при 6 пати над препорачаните кај кучиња (врз основ на AUC). Не е позната релевантноста на овие наоди за луѓето.

Наодите во цревата на глувците и стаорците се состоеле од сквамозна епителијална хиперплазија и хиперкератоза; инфламација; и сквамозен папилом и карцином, во студиите кои траеле 6 месеци или подолго во времетраење. Цревата на глувците и стаорците немаат дел кој одговара на човечкиот.

Репродуктивна токсичност

Перорална администрација на диметил фумарат на мажјаци - стаорци во доза од 75, 250, и 375 mg/kg/ден пред и во тек на парењето, немала ефект врз машката фертилност ниту со примената на највисоката доза (најмалку 2 пати над препорачаната доза врз основ на AUC). Перорална администрација на диметил фумарат на женки-стаорци во дози од 25, 100, и 250 mg/kg/ден пред и во тек на парењето, и продолжувајќи до 7-ти ден од гестацијата, индуцирала намалување во бројот на еструс стадиумите за по 14 дена и тој зголемила бројот на животни со пролонгиран диеструс при



највисоката тестирана доза (11 пати над препорачаната доза врз основ на AUC). Но, овие промени не влијаеле врз фертилноста или бројот на создадени вијабилни фетуси.

Диметил фумарат ја минува плацентарната мембра и навлегува во феталната крв на стаорците и зајаците, со односи на фетални и мајчини плазматски концентрации од 0.48 до 0.64 и 0.1. Кај стаорците или зајаците не се забележани малформации при било која доза на диметил фумарат. Администрација на диметил фумарат при перорални дози од 25, 100, и 250 mg/kg/ден на гравидни стаорци во тек на периодот на органогенеза резултирало со несакани дејства по мајката при доза која била 4 пати над препорачаната врз основ на AUC, и ниска фетална тежина и задоцната осификација(метарзуси и фаланги на екстремитетите) при доза која била 11 пати над препорачаната врз основ на AUC basis. Ниската фетална тежина и задоцната осификација се сметале за секундарен ефект на токсичноста по мајката (намалена телесна тежина и внес на храна).

Перорална администрација на диметил фумарат при дози од 25, 75, и 150 mg/kg/ден на бремени зајаци во текот на органогенезата, немала ефект врз ембрио-феталниот развој и резултирала со намалена телесна тежина на мајката, при дози кои биле 7 пати над препорачаната доза, и зголемена инциденца на абортуси при дози кои биле 16 пати над препорачаната, врз основ на AUC-то.

Перорална администрација на диметил фумарат во дози од 25, 100, и 250 mg/kg/ден на стаорци во тек на бременоста и лактацијата, резултирало со помала телесна тежина во генерацијата F1 (offspring), и пролонгирање во сексуалното созревање на мајаците од F1 при дози кои се 11 пати над препорачаните дози врз основ на AUC. Немало ефекти врз фертилноста на F1 (offspring). Помалата телесна тежина на оваа генерација се смета за секундарен ефект на мајчината токсичност.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Капсулите содржат (ентерично-обложување на микротаблетите)

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натриум

Талк

Силика, колоидална безводна

Магнезиум стеарат

Триетил цитрат

Ко-полимер на метакрилна киселина (1:1)

Ко-полимер (етил акрилатен) на метакрилна киселина(1:1) во дисперзија 30%

Симетикон

Натриум лаурилсулфат

Полисорбат 80

Обивка на капсулата

Желатин

Титаниум диоксид (E171)

Брилијант сино FCF (E133)

Жолт железен оксид (E172)

Означување на капсулата (црно мастило)

Шелак

Калиум хидроксид

Црн железен оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е достапно.

6.3 Рок на траење

4години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура до30°C.

Чувајте го блистерот во надворешното картонско пакување за да со заштитите од светлина.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!



6.5 Пакување

120 mg капсули: 14 капсули во PVC/PE/PVDC-PVC алуминиумски блистер пакувања.
240mg капсули: 56 капсули во PVC/PE/PVDC-PVC алуминиумски блистер пакувања.

6.6 Инструкции за употреба и ракување

Нема специјални побарувања.

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје

БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ:

TECFIDERA® 120 mg гастрорезистентни капсули, тврди: 11-8678/2 од 21.12.2020

TECFIDERA® 240 mg гастрорезистентни капсули, тврди: 11-8679/2 од 21.12.2020

ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО:

120 mg: 11-1628/2 од 02.03.2016

240 mg: 11-1628/3 од 02.03.2016

ДАТУМ НАРЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:



