

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕК

ТЕКФИДЕРА 120 mg гастрорезистентни капсули, тврди  
ТЕКФИДЕРА 240 mg гастрорезистентни капсули, тврди

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

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

За потполната листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентни капсули, тврди.

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

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

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

ТЕКФИДЕРА е индицирана за третман на возрасни и педијатриски пациенти на 13 годишна возраст и постари со релапсирачко-ремитентна мултипла склероза.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

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

#### Дозирање

Почетната доза е 120 mg дадена два пати на ден. По 7 дена, потребно е дозата да се зголеми 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 два пати 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.

ТЕКФИДЕРА 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 ТЕКФИДЕРА може да се подобри со земање со храна (види делови 4.4, 4.5 и 4.8).

#### *Посебна популација*

#### *Постари особи*

Клиничките студии со ТЕКФИДЕРА биле со лимитирана експозиција на пациенти на возраст од и над 55 години, и не вклучиле доволен број на пациенти на возраст од и над 65 години 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

ТЕКФИДЕРА не е испитувана кај пациенти со оштетување на бубрезите и 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

Дозирањето е исто како и кај возрасни така и кај педијатриски пациенти на 13 годишна возраст и постари.

Достапни се ограничени податоци за употребата кај деца од 10 до 12 годишна возраст. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8 и 5.1, но не може да се даде препорака за дозирање.

Сеуште не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Текфидера кај деца под 10 годишна возраст. Нема достапни податоци.

#### Начин на администрација

За перорална употреба.

Капсулите треба да се проголтаат цели. Капсулата или нејзината содржина не смеат да се кршат, делат, раствораат, шмукаат или цвакаат затоа што ентеричното обложување на микроаблетите ги превенира иритантните ефекти на гастроинтестиналниот тракт.

#### **4.3 Контраиндикации**

Пречувствителност кон активната материја или кон било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1. Сомнителна или потврдена прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

#### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување**

##### Крв/лабораториски тестови

##### Бубрежна функција

Промени во параметри на лабораториски тестови се забележани кај пациенти кои се третирани со диметил фумарат (види дел 4.8). Клиничките импликации на овие промени се непознати. Се препорачува да се направат проценка на функцијата на бубрезите (на пр. креатинин, азот од уреа во крв 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.

##### Хепатална функција

Оштетување на црниот дроб предизвикано од употреба на лек, вклучувајќи покачување на нивоата на хепаталните ензими ( $\geq 3$  пати над горната граница на нормалата (ГН)) и покачувања во вкупниот билирубин ( $>2$  ГН) може да се појават при третман со диметил фумарат. Времето на појавување може да биде неколку денови, неколку недели или подолго. Забележано е исчезнување на несаканите реакции по прекин на третманот. Се препорачува проценка на серумските аминотрансферази (на пр. аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST)) и вкупното ниво на билирубин пред почетокот на третманот и за време на третманот, како што е клинички индицирано.

##### Лимфоцити

Кај пациенти третирани со ТЕКФИДЕРА може да дојде до појава на сериозна продолжена лимфопенија (види дел 4.8). Пред отпочнувањето на третманот со ТЕКФИДЕРА, 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. Диметил фумарат не е испитувана кај пациенти со пре-егзистирачки низок број на лимфоцити и кога се третираат овие пациенти потребна е претпазливост. Третманот не треба да се започнува кај пациенти со тешка лимфопенија (број на лимфоцити  $< 0,5 \times 10^9/L$ ).

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

Поради зголемениот ризик од ПМЛ, се препорачуваат следните дополнителни мерки на



претпазливост кај пациенти со лимфопенија:

- Третманот треба да се прекине кај пациенти со долготрајна тешка лимфопенија (број на лимфоцити  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) која трае подолго од 6 месеци.
- Кај пациенти со перзистентно умерено намалување на апсолутниот број на лимфоцити  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  до  $< 0,8 \times 10^9/L$  повеќе од 6 месеци, односот корист-ризик баланс од третманот со Текфидера треба повторно да се процени.
- Кај пациенти со број на лимфоцити под долната граница на нормални вредности (ДГН) дефинирана со референтниот опсег на локалната лабораторија, се препорачува редовно следење на апсолутниот број на лимфоцити. Треба да се земат предвид дополнителни фактори кои може дополнително да го зголемат ризикот од ПМЛ кај поединецот (видете дел за ПМЛ подолу).

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 ТЕКФИДЕРА или не, после претходен прекин, треба да биде врз основа на клиничка проценка.

#### Снимање со магнетна резонанца (МР)

Пред започнување со третман со ТЕКФИДЕРА основна МР треба да биде достапна (најчесто во рок од 3 месеци) како референца. Потребата од понатамошно МР скенирање треба да биде во согласност со националните и локални препораки. МР 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, МР треба веднаш да се направи за дијагностички цели.

#### Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

ПМЛ е пријавена кај пациенти третирани со ТЕКФИДЕРА (види дел 4.8). ПМЛ е опортунистичка инфекција предизвикана од вирусот Џон-Канингем (JCV), кој може да биде фатален или да предизвика тежок инвалидитет.

Случаи на PML се појавиле при употреба на диметил фумарат и други лекови кои содржат фумарат при лимфопенија (број на лимфоцити под долната граница на нормалните вредности на ДГН). Се чини дека продолжената умерена до тешка лимфопенија го зголемува ризикот од ПМЛ со ТЕКФИДЕРА, но ризикот не може да се исклучи дури и кај пациенти со лесна лимфопенија.

Дополнителни фактори кои можат да придонесат за зголемен ризик од ПМЛ при лимфопенија се:

- времетраење на терапијата со ТЕКФИДЕРА. Случаите на PML се појавиле по приближно 1 до 5 години од третманот, иако точната врска со времетраењето на третманот е непозната.
- значително намалување на бројот на ЦД4+ и особено ЦД8+ Т-клетките, кои се важни за имунолошката одбрана (види дел 4.8), и
- претходна имunosупресивна или имуномодулаторна терапија (види подолу).

Лекарите мора да ги проценат своите пациенти за да утврдат дали симптомите укажуваат на невролошка дисфункција и, ако е така, дали овие симптоми се типични за МС или можеби укажуваат за ПМЛ.

При првиот знак или симптом кој укажува на ПМЛ, ТЕКФИДЕРА треба да се прекине и треба да се изврши соодветна дијагностичка евалуација, вклучително и одредување на присуството на ЈЦВ ДНА во цереброспиналната течност со квантитативна полимеразна верижна реакција (PCR). Симптомите на ПМЛ може да бидат слични на оние на рецидивната МС. Типичните симптоми поврзани со ПМЛ се различни, се развиваат со денови до недели и вклучуваат прогресивна слабост на едната страна од телото или несмасност на екстремитетите, визуелни нарушувања и промени во размислувањето, меморијата и ориентацијата што доведува до конфузија и промени на личноста. Лекарите мора да обрнат посебно внимание на симптомите кои укажуваат на ПМЛ, кои пациентот можеби нема да ги забележи. Исто така, на пациентите треба да им се советува да го информираат својот партнер или старателите за нивниот третман, бидејќи може да забележат симптоми за кои пациентот не е свесен.

ПМЛ може да се појави само во присуство на JCV инфекција. Треба да се забележи дека ефектот на лимфопенијата врз точноста на серумското тестирање на анти-JCV антитела не е испитан кај пациенти третирани со диметил фумарат. Исто така, треба да се забележи дека негативниот тест за анти-JCV антитела (во присуство на нормален број на лимфоцити) не ја исклучува можноста за последователна инфекција со JCV.

Ако пациентот развие ПМЛ, ТЕКФИДЕРА треба трајно да се прекине.



### Претходен третман со имunosупресивна или имуномодулаторна терапија

Не се изведени студии за евалуација на ефикасност и безбедност на ТЕКФИДЕРА при префрлување на пациенти од други терапии за модифицирано заболување на терапија со ТЕКФИДЕРА. Претходна имunosупресивна терапија може да придонесе за развој на PML кај пациенти третирани со диметил фумарат.

Пријавени се случаи на ПМЛ кај пациенти кои претходно биле третирани со натализумаб, за кои ПМЛ е утврден ризик. Лекарите мора да бидат свесни дека случаите на PML кои се јавуваат по неодамнешното прекинување на натализумаб може да не вклучуваат лимфопенија.

Покрај тоа, повеќето од потврдените случаи на PML поврзани со ТЕКФИДЕРА се случиле кај пациенти кои претходно примале имуномодулаторна терапија.

Кога пациентите се префрлаат од друга терапија за модифицирање на болеста на ТЕКФИДЕРА, треба да се земат предвид полуживотот и начинот на делување на другата терапија за да се избегне адитивен имунолошки ефект додека се намалува ризикот од реактивирање на МС. Се препорачува да се направи комплетна крвна слика пред почеток на терапија со ТЕКФИДЕРА и во текот на третманот. (види крвни / лабораториски тестови горе)

### Тешко оштетување на бубрежната или црнодробната функција

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

### Тешко активно гастроинтестинално заболување

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

### Црвенење на лицето

Во клиничките испитувања, кај 34% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА се појавило црвенење 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 црвенење при употреба на диметил фумарат најверојатно е посредувано од простагландини. Краток третман од 75 mg не-ентерична обложена ацетилсалицилна киселина може да биде од корист кај пациентите погодени од нетолерантно 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 диметил фумарат имале сериозни симптоми во однос на црвенење на лицето кои најверојатно биле пречувствителност или анафилактоидни реакции. Овие несакани реакции не биле витално-загрозувачки, но довеле до хоспитализација. Лекарите и пациентите треба да се алармираат за оваа можност во случај на тешки реакции на црвенење 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 ТЕКФИДЕРА (видете дел 4.8). Симптомите вклучуваат диспнеа, хипоксија, хипотензија, енгиедем, осип или уртикарија. Механизмот на анафилакса предизвикан од диметил фумарат 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 ТЕКФИДЕРА и да бараат итна медицинска помош доколку имаат знаци или симптоми на анафилакса. Третманот не треба повторно да се започнува (видете дел 4.8).

### Инфекции

Во фаза 3 плацебо-контролирани студии, инциденцата на инфекции (60% v 58%) и сериозни инфекции (2% vs 2%) биле слични кај пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА или плацебо, соодветно. Сепак поради имуномодулаторните својства на ТЕКФИДЕРА (видете дел 5.1), ако кај пациентот се развие сериозна инфекција, треба да се размисли за прекин на третманот со ТЕКФИДЕРА и повторно да се размисли за користа и ризикот пред повторното отпочнување на терапијата. Пациентите кои примаат ТЕКФИДЕРА треба да се инструираат да му ги пријавуваат на лекарот симптомите на инфекции. Пациентите со сериозни инфекции не треба да го отпочнат третманот со ТЕКФИДЕРА 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 ТЕКФИДЕРА е продолжено и во присуство на умерена до сериозна продолжена лимфопенија, ризикот од опортунистичка инфекција вклучувајќи и ПМЛ не може да се исклучи (види дел 4.4 во делот ПМЛ).

#### Херпес зостер инфекции

За време на употребата на ТЕКФИДЕРА пријавени се случаи на херпес зостер (видете дел 4.8). 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 несакани реакции можат да се појават во било кој период од третманот. Пациентите 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 се додека инфекцијата не се повлечи (видете дел 4.8).

#### Почеток на третманот

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

#### Фанкониев синдром

Пријавени се случаи на Фанкониев синдром кои се поврзани со примената на лекови кои содржат диметил фумарат во комбинација со други естри на фумаратна киселина. Раното дијагностицирање на Фанкониевиот синдром и прекинување на терапијата со диметил фумарат се важни за спречување на појава на ренално нарушување и остеомалација, бидејќи овој синдром често е реверзибилен. 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, полидипсија 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.

#### Ексципиенси

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по капсула, што значи суштински „без натриум“.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

#### Антинеопластични, имunosупресивни или кортикостероидни терапии

ТЕКФИДЕРА не е испитувана во комбинација со анти-неопластични или имunosупресивни 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.

#### Вакцини

За време на терапија со ТЕКФИДЕРА треба да се земе во предвид истовремена употреба на неживи вакцини според националните планови за вакцинација. Во клиничка студија која вклучувала 71 пациент со РРМС, пациенти кои употребувале ТЕКФИДЕРА 240 mg два пати дневно најмалку 6 месеци ( $n = 38$ ) или не-пегилирани интерферони најмалку 3 месеци ( $n = 33$ ), достигнале споредлив имунолошки одговор (дефиниран како  $\geq 2$  пати поголем од титарот пред и титарот пост-вакцинација) со тетанус токсид (повлечен антиген) и коњугирана менингококната Ц полисахаридна вакцина (неоантиген), додека имуниот одговор на различни серотипа на неконјугиран 23 валентна пнеумококна полисахаридна вакцина (Т-клеточен независен антиген) варира во двете групи на третман. Позитивен имунолошки одговор дефиниран како  $\geq 4$  пати зголемен титар на антитела на трите вакцини, бил постигнат со помалку субјекти во двете групи на третмани. Мали бројни разлики во одговорот на тетанусниот токсид и пневмокалниот серотип 3 полисахарид биле забележани во корист на не-пегилиран интерферон.

Нема достапни клинички податоци за ефикасноста и безбедноста на живи атенуирани вакцини кај пациенти кои земаат ТЕКФИДЕРА. Живите вакцини може да носат зголемен ризик од клиничка инфекција и не смеат да се даваат на пациенти кои се на третман со ТЕКФИДЕРА освен, во

исклучителни случаи, овој потенцијален ризик се смета дека го надминува ризикот од не-вакцинирање на индивидуата.

#### Други деривати на фумарна киселина

Во тек на третман со ТЕКФИДЕРА, 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 Р450 (СYP) системот. Ризикот од потенцијални интеракции не е идентификуван од *in vitro* инхибиција на СYP и студии за индукција, р-глицопротеин студија, или студии на врзување на диметил фумарат и монометил фумарат за протеините (главен метаболит на диметил фумарат).

#### Ефекти на други супстанции на диметил фумарат

Најчесто користените медицински производи кај пациентите со МС, интрамускулен интерферон beta-1а и глатирамер ацетат, биле клинички тестирани 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 црвенење при употреба на Текфидера 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 ТЕКФИДЕРА, дозирање во тек на 4 дена и во тек на 4 недели соодветно, не влијаеле врз фармакокинетскиот профил на ТЕКФИДЕРА.

Потенцијалните ризици поврзани со терапијата со ацетилсалицилна киселина треба да се земат во предвид пред ко-администрација со Текфидера кај пациентите со РРМС

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 аминокликозиди, 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 ТЕКФИДЕРА (види дел 4.4 Крв/лабораториски тестови).

Конзумирањето на умерени количини на алкохол не влијаат врз експозицијата со диметил фумарат и не се проследени со зголемување на инциденцата 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 ТЕКФИДЕРА и, поради тоа, може да ја зголеми честотата на гастроинтестинални несакани дејства.

#### Ефекти на диметил фумарат и други супстанции

*In vitro* студии за индукција на СYP не покажале интеракција помеѓу ТЕКФИДЕРА и пероралните контрацептиви. Во *In vivo* студија, коадминистрација на ТЕКФИДЕРА со перорални контрацептиви (норгестимат и етинил естрадиол) 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 ТЕКФИДЕРА на нивната изложеност.

#### Педијатриска популација

Студиите на интеракција се изведени само на возрасни.

### **4.6 Плодност, бременост и доење**

#### Бременост

Достапни се умерени количини на податоци за брени жени (помеѓу 300 - 1.000 исходи од бременост), врз основа на регистар за бременост и спонтани извештаи од пост-маркетинг. Во регистарот за бременост на ТЕКФИДЕРА, 289 потенцијално собрани исходи за бременост СЕ документирани кај пациенти со МС кои биле изложени на диметил фумарат. Просечното времетраење на изложеноста на диметил фумарат бил 4,6 гестациски недели со ограничена изложеност по шестата гестациска недела (44 исходи од бременост). Изложеноста на диметил фумарат за време на толку рана бременост не покажува малформативна или фето-неонатална токсичност во споредба со општата популација. Ризикот од подолго изложување на диметил фумарат или изложеност во подоцнежните фази од бременоста не е познат.



Студиите на животни покажале токсичност во репродуктивните процеси (види дел 5.3). Како мерки на претпазливост, препорачливо е да се избегнува употребата на ТЕКФИДЕРА во тек на бременоста. ТЕКФИДЕРА 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 излучуваат 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 ТЕКФИДЕРА земајќи во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

#### Плодност

Нема податоци за ефектите на диметил фумарат врз 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**

ТЕКФИДЕРА нема или има незначително внимание врз способноста за возење и управување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Заклучок за безбедносниот профил

Најчестите несакани дејства се црвенење на лицето (35%) и гастроинтестинални настани (на пр. дијареја (14%), гадење (12%), болка во горниот дел од абдоменот(10%)). Црвенењето 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 ТЕКФИДЕРА. Најчестите пријавени несакани ефекти кои доведуваат до прекин на третманот се црвенење на лицето (3%) и гастроинтестинални настани (4%).

Во фаза 2 и 3 во плацебо-контролираните и неконтролирани клинички студии, вкупно 2,513 пациенти примиле ТЕКФИДЕРА и биле следени во период до 12 години со севкупна експозиција која е еквивалентна на на 11,318 пациент-години. Вкупно 1,169 пациенти најмалку 5 години примале третман со ТЕКФИДЕРА и 426 пациенти најмалку 10 години примале третман со Текфидера. Искуството кај неконтролирани клинички испитувања било во согласност со искуството од плацебо-контролираните клинички студии.

##### Табеларна листа од несаканите реакции

Несаканите ефекти, произлезени од клиничките студии, студии за безбедност после ставање на лекот во промет и спонтаните пријави се презентирани во долната Табела.

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

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

MedDRA системи и органи	Несакано дејство	Честота
Инфекции и инфестации	Гастроентеритис	Често
	Прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија (ПМЛ)	Непознато
	Херпес зостер	Непознато
Крв и пореметување на лимфниот систем	Лимфопенија	Често
	Леукопенија	Често
	Тромбоцитопенија	Невообичаено
Пореметување на имуниот систем	Пречувствителност	Невообичаено
	Анафилакса	Непознато
	Диспнеа	Непознато
	Хипоксија	Непознато

MedDRA системи и органи	Несакано дејство	Честота
	Хипотензија	Непознато
	Ангиоедем	Непознато
Пореметување на нервниот систем	Чувство на жарење	Често
Васкуларни пореметувања	Црвенење на лицето	Многу често
	Напливи на топлина	Често
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	Ринореја	Непознато
Гастроинтестинални пореметувања	Дијареја	Многу често
	Гадење	Многу често
	Болка во горниот абдомен	Многу често
	Абдоминална болка	Многу често
	Повраќање	Често
	Диспепсија	Често
	Гастритис	Често
	Гастроинтестинално пореметување	Често
Пореметувања на хепатобилијарниот систем	Покачена аспартат аминотрансфераза	Често
	Покачена аланин аминотрансфераза	Често
	Оштетување на црниот дроб предизвикано од употреба на лек	Непознато
Кожа и пореметување на субкутаните ткива	Пруритус	Често
	Кожен исип	Често
	Еритем	Често
	Алопеција	Често
Бубрежни и уринарни пореметувања	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

#### Опис на селектирани несакани дејства

##### Црвенење на лицето

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

##### Гастроинтестинални несакани реакции

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 ТЕКФИДЕРА споредбено со плацебо. Гастроинтестиналните несакани реакции 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 ТЕКФИДЕРА. Кај најголемиот број на пациенти кои имале вакви настани, тие биле слаби до умерени по тежина. 4% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА го прекинале третманот поради гастроинтестинални несакани реакции. Инциденцата на сериозни гастроинтестинални настани, вклучувајќи гастроентеритис и гастритис, е забележана кај 1% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА (види дел 4.2).

Хепатална функција





Врз основа на податоците од плацебо-контролирани студии најголемиот дел од пациентите со покачените вредности имале трансминази кои биле <3 пати над ГЛН). Покачената инциденца на покачувања на хепаталните трансминази кај пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА во однос на плацебо примарно е забележана во првите 6 месеци од третманот. Покачувањата на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата  $\geq 3$  пати над ГЛН, е забележано кај 5% и 2% од пациентите третирани со плацебо и 6% и 2% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА. Прекинот на терапијата поради покачени хепатални трансминази бил 1% и бил сличен кај пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА или плацебо. Во плацебо-контролирани студии немало покачувања на трансминазите  $\geq 3$  пати над ГЛН со истовремени покачувања во вкупниот билирубин >2 пати над ГЛН.

Покачување на нивоата на хепаталните ензими и случаи на оштетувања на црниот дроб предизвикани од употреба на лек (покачувања на трансминазите  $\geq 3$  пати над ГЛН со истовремени покачувања во вкупниот билирубин >2 пати над ГЛН) биле пријавени во постмаркетиншко искуство после употреба на ТЕКФИДЕРА кои исчезнале по прекин на третманот.

### *Лимфопениа*

Во плацебо-контролираните студии, најголемиот број од пациентите (>98%) имале нормални вредности на лимфоцитите пред отпочнувањето на третманот. По отпочнувањето на третманот со ТЕКФИДЕРА, 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 ТЕКФИДЕРА. Број на лимфоцити од <  $0.2 \times 10^9/l$  бил забележан кај 1 пациент третиран со ТЕКФИДЕРА 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

Во клиничките студии (и контролирани и неконтролирани), 41% од пациентите третирани со Текфидера имале лимфопенија (дефинирана во овие студии како <  $0.91 \times 10^9/L$ ). Лесна лимфопенија (број  $\geq 0.8 \times 10^9/L$  до <  $0.91 \times 10^9/L$ ) беше забележана кај 28% од пациентите; умерена лимфопенија (број  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  до <  $0.8 \times 10^9/L$ ) која трае најмалку шест месеци била забележана кај 11% од пациентите; тешка лимфопенија (број <  $0.5 \times 10^9/L$ ) која трае најмалку шест месеци била забележана кај 2% од пациентите. Во групата со тешка лимфопенија, најголемиот дел од бројот на лимфоцити остана <  $0.5 \times 10^9/L$  со продолжена терапија.

Дополнително, во една неконтролирана, проспективна, постмаркетиншка студија, во 48-та недела од третманот со Текфидера (n=185) ЦД4+ Т-клетките биле умерено (број  $\geq 0.2 \times 10^9/L$  до <  $0.4 \times 10^9/L$ ) или сериозно (<  $0.2 \times 10^9/L$ ) се намали до 37% или 6% од пациентите, соодветно, додека ЦД8+ Т-клетките беа почесто намалени со до 59% од пациентите со број <  $0.2 \times 10^9/L$  и 25% од пациентите на брои <  $0.1 \times 10^9/L$ . Во контролирани и неконтролирани клинички студии, пациентите кои ја прекинале терапијата со Текфидера со број на лимфоцити под ДГН биле следени за враќање на бројот на лимфоцити до ДГН (види дел 5.1).

### *Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)*

Пријавени се случаи на инфекција со Џон-Канингем вирус (JCV) која предизвикува ПМЛ со Текфидера (види дел 4.4). ПМЛ може да биде фатална или да предизвика тежок инвалидитет. Во 1 од клиничките испитувања, еден пациент кој земал Текфидера развил ПМЛ во состојба на долготрајна тешка лимфопенија (број на лимфоцити обично <  $0.5 \times 10^9/L$  за 3,5 години), со фатален исход. Во постмаркетиншкиот период, ПМЛ, исто така, се појави во состојба на умерена и блага лимфопенија (>  $0.5 \times 10^9/L$  до ДГН, како што е дефинирано со референтниот опсег на локалната лабораторија).

Во неколку случаи на ПМЛ со определување на подмножества на Т-клетките за време на дијагнозата на ПМЛ, беше откриено дека бројот на ЦД8+ Т-клетките е намален на <  $0.1 \times 10^9/L$  додека намалувањето на бројот на ЦД4+ Т-клетките беше променливо (во опсег од <  $0.05$  до  $0.5 \times 10^9/L$ ) повеќе во корелација со вкупната сериозност на лимфопенијата (<  $0.5 \times 10^9/L$  до < ГЛН). Следствено, односот CD4+/CD8+ беше зголемен кај овие пациенти.

Се чини дека долготрајната умерена до тешка лимфопенија го зголемува ризикот од ПМЛ во Текфидера. Но ПМЛ се појави и кај пациенти со лесна лимфопенија. Покрај тоа, поголемиот дел од постмаркетиншките случаи на ПМЛ се појавиле кај пациенти постари од 50 години.



### Херпес зостер инфекции

Пријавени се случаи на херпес зостер инфекции со ТЕКФИДЕРА. Во долготрајни клинички испитувања, третирани се 1736 пациенти со мултипла склероза, од кои кај приближно 5% еднаш или повеќе пати се појавил херпес зостер, од кои 42% биле благи, 55% умерени и 3% тешки. Времето до почетокот од првата доза на ТЕКФИДЕРА се движеше од приближно 3 месеци до 10 години. Четири пациенти доживеале сериозни настани, сите се решени. Кај голем број на испитаници, вклучувајќи ги и оние со сериозна херпес зостер инфекција, бројот на лимфоцити бил над долната граница на нормала. Во периодот после ставање на лекот во промет, повеќето случаи со херпес зостер инфекција не биле сериозни и биле решени со лекување. Податоците за апсолутниот број на лимфоцити (АБЛ) 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 умерена лимфопенија ( $\geq 0,5 \times 10^9/L$  до  $<0,8 \times 10^9/L$ ) или тешка ( $<0,5 \times 10^9/L$  до  $0,2 \times 10^9$ ) (видете во дел 4.4).

### Лабораториски абнормалности

Во плацебо-контролирани студии, уринарните кетони (1+ или повисоко) биле повисоки кај пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА (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 ТЕКФИДЕРА 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 ТЕКФИДЕРА 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

Во 96-неделно отворено, рандомизирано, активно контролирано испитување педијатриски пациенти со РРМС (n=7) на возраст од 10 до помалку од 13 години и n=71 на возраст на 13 и на помалку од 18 години се третирани со 120 mg два пати на ден во тек на 7 дена проследено со 240 mg два пати на ден до крајот на третманот. Безбедносниот профил кај педијатриските пациенти изгледаше сличен на оној претходно забележан кај возрасни пациенти.

Дизајнот на педијатриското клиничко испитување се разликуваше од клиничките испитувања контролирани со плацебо кај возрасни. Затоа, не може да се исклучи придонесот на дизајнот на клиничките испитувања за разликите во бројот на несакани реакции помеѓу педијатриската и возрасната популација. Гастроинтестинални нарушувања, како и респираторни, торакални и медијастинални нарушувања и несаканите настани на главоболка и дисменореа беа почесто пријавени ( $\geq 10\%$ ) кај педијатриската популација отколку кај возрасната популација.

Овие несакани реакции беа пријавени со следниве проценти кај педијатриската популација:

- Главоболка била забележана кај 28% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА во споредба со 36% од пациентите третирани со интерферон бета-1а.
- Гастроинтестинални нарушувања биле пријавени кај 74% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА во споредба со 31% од пациентите третирани со интерферон бета-1а. Меѓу нив, болки во stomакот и повраќање беа најчесто пријавени со ТЕКФИДЕРА.
- Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања беа пријавени кај 32% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА во споредба со 11% од пациентите третирани со интерферон бета-1а. Меѓу нив, орофарингеалната болка и кашлицата беа најчесто пријавени со ТЕКФИДЕРА.
- Дисменореа била забележана кај 17% од пациентите третирани со ТЕКФИДЕРА во споредба со 7% од пациентите третирани со интерферон бета-1а.

Во мало 24-неделно, отворено, неконтролирано испитување кај педијатриски пациенти со РРМС на возраст од 13 до 17 години (120 mg два пати на ден во тек на 7 дена, потоа 240 mg два пати на ден до крајот на третманот; n = 22), проследено со 96-неделна продолжена студија (240 mg два пати на ден; безбедносно проценлива популација, n = 20), безбедносниот профил изгледаше сличен на оној забележан кај возрасни пациенти.



## Пријавување на несакани реакции

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 ТЕКФИДЕРА. Симтомите опишани во овие случаи се во согласност со веќе познатиот безбедносен профил на ТЕКФИДЕРА. Не се познати терапевтски интервенции за подобрување на елиминацијата на ТЕКФИДЕРА а исто така нема ни познат антидот. Во случај на предозирање, се препорачува да биде започната симптоматска супортивна терапија како што е клинички индицирано.

## **5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотераписка група: Имуносупресиви, останати имуносупресиви  
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 активација на транскрипциската патека на Јадрениот фактор (еритроид-деривирани 2)-налик 2 (Nrf2). Покажано е дека диметил фумарат ги регулира нагорно Nrf2-зависните антиоксидативни гени кај пациентите (на пр. NAD(P)H дехидрогеназа, квинон 1; [NQO1]).

#### Фармакодинамски ефекти

##### *Ефекти врз имуниот систем*

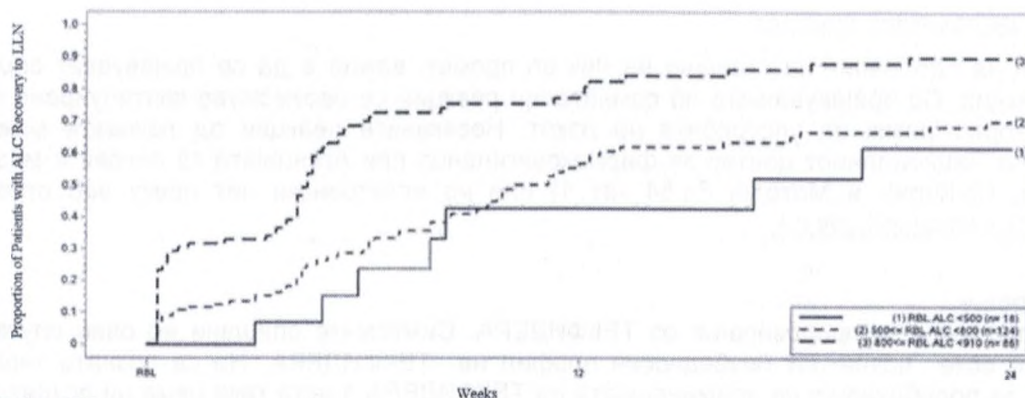
Во претклинички и клинички студии, терапијата со диметил фумарат демонстрирала антиинфламаторни и имуномодулаторни можности. Диметил фумарат и монометил фумаратот, главниот метаболит на диметил фумаратот, значително ја намалуваат активацијата на имуните клетки и следственото ослободување на про-инфламаторни 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-инфламаторните цитокини ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ), и насочувал кон анти-инфламаторна продукција ( $T_H2$ ). Диметил фумарат покажал терапевтска активност во многубројни модели на инфламаторни и невроинфламаторни повреди. Во студии од фаза 3 кај пациенти со МС (DEFINE, CONFIRM and ENDORSE), по третманот со ТЕКФИДЕРА, средната вредност на бројот на лимфоцити се намалил за средно 30% од нивната почетна вредност, во тек на првата година со следствено плато.

Во овие студии, пациентите кои го прекинаа третманот со Текфидера со број на лимфоцити под долната граница на нормалата (ДГН,  $0.9 \times 10^9$ ) беа следени за враќање на бројот на лимфоцити до ГН.

Слика 1 го покажува процентот на пациенти за кои се проценува дека достигнале ДГН врз основа на методот Каплан-Мајер без долготрајна тешка лимфопенија. Основната вредност за закрепнување (recovery baseline - RBL) беше дефинирана како последна вредност на АБЛ за време на третманот пред да се прекине со третманот. Процентата пропорција на пациенти со блага, умерена или тешка лимфопенија кај RBL чиј број на лимфоцити се вратил на ДГН ( $АБЛ \geq 0,9 \times 10^9/L$ ) во 12-та недела и 24-та недела е прикажан во табелите 1., 2. и 3., со точкасти интервали на доверба од 95%. Стандардната грешка на проценувачот на функцијата за преживување Каплан-Мајер беше пресметана со помош на формулата Гринвуд.

Слика 1: Каплан-Мајер метод; пропорција на пациенти со опоравување до ДГН  $\geq 910$  клетки/ $mm^3$  во однос на основната линија за закрепнување (RBL)





Number of Patients at Risk	Weeks	0	12	24
RBL: ALC < 500 cells/mm <sup>3</sup>		18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 to <800 cells/mm <sup>3</sup>		124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 to <910 cells/mm <sup>3</sup>		88	12	4

Забелешка: 500 клетки/мм<sup>3</sup>, 800 клетки/мм<sup>3</sup>, 910 клетки/мм<sup>3</sup> одговараат на  $0,5 \times 10^9/L$ ,  $0,8 \times 10^9/L$  и  $0,9 \times 10^9/L$  соодветно.

**Табела 1: Каплан-Мајер метод; пропорција на пациенти за кои се проценува дека достигнале ДГН, блага лимфопенија при основното закрепнување (RBL); пациентите со долготрајна тешка лимфопенија беа исклучени**

Број на пациенти со блага лимфопенија <sup>a</sup> кои се под ризик	Почеток N=86	12.недела N=12	24.недела N=4
Пропорција што достигна до ДГН (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Пациенти со ABL <  $0,9 \times 10^9/L$  и  $\geq 0,8 \times 10^9/L$  при RBL; пациентите со долготрајна тешка лимфопенија се исклучени.

**Табела 2: Каплан-Мајер метод; пропорција на пациенти за кои се проценува дека достигнале ДГН, умерена лимфопенија при основното закрепнување (RBL); пациентите со долготрајна тешка лимфопенија беа исклучени**

Број на пациенти со умерена лимфопенија <sup>a</sup> кои се под ризик	Почеток N=124	12.недела N=33	24.недела N=17
Пропорција што достигна до ДГН (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Пациенти со ABL <  $0,8 \times 10^9/L$  и  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  при RBL; пациентите со долготрајна тешка лимфопенија се исклучени.

**Табела 3: Каплан-Мајер метод; пропорција на пациенти за кои се проценува дека достигнале ДГН, тешка лимфопенија при основното закрепнување (RBL); пациентите со долготрајна тешка лимфопенија беа исклучени**

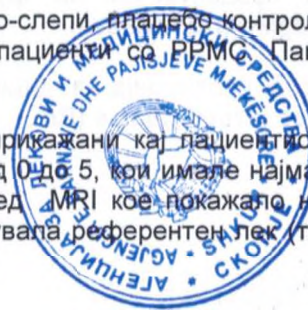
Број на пациенти со тешка лимфопенија кои се под ризик	Почеток N=18	12.недела N=6	24.недела N=4
Пропорција што достигна до ДГН (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Пациенти со ABL <  $0,5 \times 10^9/L$  при RBL; пациентите со долготрајна тешка лимфопенија се исклучени.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Изведени се две, 2 годишни, рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии DEFINE со 1234 пациенти и CONFIRM со 1417 пациенти на пациенти со PRMC. Пациентите со прогресивна форма на MC не биле вклучени во овие студии.

Ефикасноста (види Табела 4) и безбедноста се прикажани кај пациентите со проширената скала на статусот за ограниченост (EDSS) кои се движеле од 0 до 5, кои имале најмалку 1 релапс во текот на годината пред рандомизацијата, или 6 недели пред MRI кое покажало најмалку една gadolinium-enhancing (Gd+) лезија. Студијата CONFIRM вклучувала референтен лек, т.е. лекарот во студијата /



испитувач прави проценка на одговорот на третманот на студијата )-референтен лек на глатирамер ацетат.

Во DEFINE, пациентите ги имале следните средни вредносни карактеристики : возраст 39 години, времетраење на болеста 7 години, EDSS скор 2.0. Како дополна на овој податок, 16% од пациентите имале скор на EDSS >3.5, 28% имале  $\geq 2$  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 CONFIRM, пациентите ги имале следните средни вредносни карактеристики: возраст 37 години, времетраење на болеста 6 години, EDSS скор 2.5. Како дополна на овој податок, 17% од пациентите имале скор на EDSS >3.5, 32% имале  $\geq 2$  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, пациентите кои биле третирани со ТЕКФИДЕРА имале клинички видливо и статистички значајно намалување на: крајната цел во студијата DEFINE, пропорција на субјекти кои имале релапс на 2 години; и крајната цел во студијата CONFIRM, релапс на годишно ниво на 2-та година.

Табела 4: Клинички и МРИ крајни точки за студии DEFINE и CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	ТЕКФИДЕРА 240 mg Два пати на ден	Плацебо	ТЕКФИДЕР А 240 mg Два пати на ден	Глатирамер ацетат
<b>Клинички крајни цели<sup>a</sup></b>					
Бр. на пациенти	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 <sup>#</sup>	0.156 <sup>#</sup>
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 <sup>#</sup>	0.125	0.078 <sup>#</sup>	0.108 <sup>#</sup>
Однос на ризик (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
<b>МРИ Крајни цели<sup>b</sup></b>					
Бр. на пациенти	165	152	144	147	161
Среден број на нови или ново зголемени Т2 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 Gd лезии на 2 години	1.8 (0)	0.1 (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 Т1 хипоинтензивни лезии над 2 години	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	ТЕКФИДЕРА 240 mg Два пати на ден	Плацебо	ТЕКФИДЕРА A 240 mg Два пати на ден	Глатирамер ацетат
Среден однос на лезии (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

<sup>a</sup>Сите анализи на клиничките крајни вредности биле наменети за третман; <sup>b</sup>MRI анализата користела MRI кохорт

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

Отворена неконтролирана 8-годишна продолжена студија (ENDORSE) вклучи 1.736 квалификувани RRMS пациенти од главните студии (DEFINE и CONFIRM). Примарната цел на студијата беше да се процени долгорочната безбедност на Текфидера кај пациенти со RRMS. Од 1.736 пациенти, приближно половина (909, 52%) биле третирани 6 години или подолго. 501 пациент биле континуирано третирани со Текфидера 240 mg два пати на ден во сите 3 студии и 249 пациенти кои претходно биле третирани со плацебо во студиите DEFINE и CONFIRM добиле третман од 240 mg два пати на ден во студијата ENDORSE. Пациентите кои примале третман двапати дневно континуирано биле третирани до 12 години.

За време на студијата ENDORSE, повеќе од половина од пациентите третирани со Текфидера 240 mg два пати на ден немале релапс. За пациенти континуирано третирани двапати дневно во сите 3 студии, прилагодениот ARR беше 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) во студиите DEFINE и CONFIRM и 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) во студијата ENDORSE. За пациентите претходно третирани со плацебо, прилагодениот ARR се намали од 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) во студиите DEFINE and CONFIRM на 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190) во студијата ENDORSE.

Во студијата ENDORSE, поголемиот дел од пациентите (> 75%) немаа потврдена прогресија на попреченоста (мерена како 6-месечна одржлива прогресија на инвалидноста). Здружените резултати од трите студии покажаа дека пациентите третирани со Текфидера имале постојани и ниски стапки на потврдена прогресија на инвалидитет со мало зголемување на средните резултати на EDSS низ ENDORSE. Проценките на MHP (до 6 година, вклучително и 752 пациенти кои претходно биле вклучени во групата на студии за MHP DEFINE и CONFIRM покажале дека поголемиот дел од пациентите (приближно 90%) немале лезии кои го зголемуваат ГД. Во текот на 6 години, годишниот прилагодениот среден број на нови или новозголемени T2 и нови T1 лезии остана низок.

Ефикасноста кај пациентите со висока активност на болеста:

Во студиите DEFINE и CONFIRM, 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 покачен степен на релапс во претходната година споредбено со претходните 2 години (n=177 кај DEFINE; n=141 кај CONFIRM).

### Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Текфидера кај педијатриски пациенти со PPMС беа евалуирани во рандомизирана, отворена, активно контролирана студија (интерферон бета 1a) во паралелни групи на пациенти со PPMС на возраст од 10 до помалку од 18 години. Сто и педесет пациенти беа рандомизирани да примаат диметил фумарат (240 mg два пати на ден орално) или интерферон бета 1a (30 µg i.m. еднаш неделно) во текот на 96 недели. Примарниот исход беше процентот на пациенти без нови или ново зголемени T2 хиперинтензивни лезии на МРИ на мозокот во 96-та недела. Главниот секундарен исход беше бројот на нови или новозголемени T2 хиперинтензивни лезии на МРИ на мозокот во 96-та недела. Податоците беа обработети со описна статистика, бидејќи немаше однапред планирана потврдна хипотеза за примарниот исход.

Процентот на пациенти во популацијата на ИТТ без нови или ново зголемени T2 лезии на сликите со МР во 96-та недела во споредба со основната линија беше 42,8% во групата со диметил фумарат

наспроти 2,8% во групата со интерферон бета 1а. Просечниот број на нови или новозголемени T2 лезии во 96-та недела во споредба со основната линија, приспособен за бројот на T2 лезии на почетокот и возраста (ИТТ популација со исклучок на пациенти без скенирања со МРИ) беше 12,4 за диметил фумарат и 32,6 за интерферон бета-1а.

До крајот на 96-неделното отворено испитување, веројатноста за клинички релапс беше 34% во групата со диметил фумарат и 48% во групата со интерферон бета-1а.

Безбедносниот профил кај педијатриските пациенти (на возраст од 13 до помалку од 18 години) кои примаат Текфидера беше квалитативно конзистентен со оној претходно забележан кај возрасни пациенти (види дел 4.8).

## 5.2 Фармакокинетски својства

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

### Апсорпција

$T_{max}$  на монометил фумарат е 2 до 2.5 часа. ТЕКФИДЕРА гастро-резистентните капсули, цврсти содржат микроаблети, 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 администрирана 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. Свкупно,  $C_{max}$  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 администрирани 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  $C_{max}$  од 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 импликаци по безбедноста.

Храната нема клинички значаен ефект врз експозицијата кон диметил фумарат. Но, ТЕКФИДЕРА треба да се зема со храна поради подобрување на подносливоста во однос на црвенењето 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 монометил фумарат 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 цитохром P450 (CYP). Студија со примена на единечна доза од 240 mg  $^{14}C$ -диметил фумарат ја идентификувала гликозата како предоминантен метаболит во човечката плазма. Другите циркуирачки метаболити биле фумаринска киселина, лимунска киселина и монометил фумарат. Понатамошниот метаболизам на фумаринската киселина се одвива преку циклусот на трикарбоксилната киселина, со издишување на  $CO_2$  како примарен пат на елиминација.

### Елиминација

Главниот пат на елиминација на диметил фумарат е издишување на  $CO_2$  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 монометил фумарат е краток (околу 1 час) и кај најголемиот број на индивидуи го нема циркуирачкиот метаболит на 24-от час. Кумулацијата на диметил фумарат или монометил фумаратот 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 возраста немаат клинички значајно влијание врз фармакокинетиката на диметил фумарат. Не е испитувана фармакокинетиката кај пациенти на возраст од 65 години и над.

#### 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 индивидуи со оштетени бубрези не е изведена.

#### Хепатално оштетување

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

#### Педијатриска популација

При отворена студија (n=21) испитуван бил профилот на фармакокинетика на ТЕКФИДЕРА 240 mg давана два пати на ден кај педијатриски пациенти на возраст од 13-17 години со релапсирачко-ремитентна мултипла склероза. Фармакокинетиката на диметил фумарат била во согласност со она што било претходно забележано кај возрасни пациенти ( $C_{max}$ :  $2.00 \pm 1.29$  mg/l; AUC<sub>0-12hr</sub>:  $3.62 \pm 1.16$  h.mg/l, што одговара на вкупната дневна AUC на 7.24 h. mg /l).

### **5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот**

Несаканите реакции кои се опишани 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.

#### Генотоксичност

Диметил фумарат и моно-метилфумарат 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 глвци и стаорци. Диметил фумарат бил администриран перорално во дози од 25, 75, 200 и 400 mg/kg/ден на глвци, и во дози од 25, 50, 100, и 150 mg/kg/ден на стаорци.

Кај глвците, инциденцата на бубрежен тубуларен карцином била покачена при доза од 75 mg/kg/ден, при еквивалентна експозиција на препорачаната доза за луѓе (AUC). Кај стаорците, инциденцата на бубрежен 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 глвци 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% хидроксипропил метилцелулоза) 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 бубрезите по повторувана перорална администрација на диметил фумарат на глвци, стаорци, кучиња и мајмуни. Кај сите специеси е забележана регенерација на епителот на бубрежните тубули, кој бил оштетен. Кај стаорците е забележана бубрежна тубуларна хиперплазија при дозирањето (2-годишна студија). Кај кучињата кои примале дневна перорална доза на диметил фумарат во текот на 11 месеци, 3 пати повеќе од препорачаната доза (врз основ на AUC).



Кај мајмуни кои примале дневна перорална доза на диметил фумарат во текот на 12 месеци, се забележани 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 папиллом и карцином, во студиите кои траеле 6 месеци или подолго во времетраење. Цревата на глувците и стаорците немаат дел кој одговара на човечкиот.

#### Токсичност при репродукција и развој

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-от ден од гестацијата, индуцирала намалување во бројот на еструс стадиумите за по 14 дена и го 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.

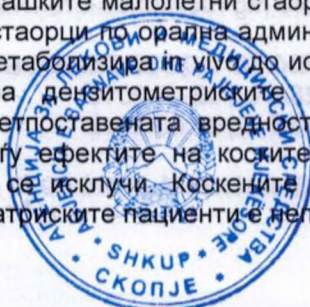
Диметил фумарат ја минува плацентарната мембрана и навлегува во феталната крв на стаорците и зајците, со односи на фетални и мајчини плазматски концентрации од 0.48 до 0.64 и 0.1. Кај стаорците или зајците не се забележани малформации при било која доза на диметил фумарат. Администрација на диметил фумарат 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 задоцнета осификација (метарзуси и фаланги на екстремитетите) при доза која била 11 пати над препорачаната врз основ на AUC basis. Ниската фетална тежина и задоцнета 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 мажјаци 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.

#### Токсичност кај млади животни

Две студии за токсичност спроведени кај малолетни стаорци со дневна орална администрација на диметил фумарат од постнаталниот ден 28 до 90-93 (што одговара на приближно 3 години и постари кај луѓето) открија токсичност на целните органи, бубрезите и предното црево, слична на онаа забележана кај возрасен животни. Во првата студија, диметил фумарат не влијаеше на развојот, невро-однесувањето или плодноста кај мажите и жените до максимална доза од 140 mg/kg/ден (приближно 4,6 пати поголема од препорачаната доза за луѓе врз основа на ограничените податоци за PIK кај педијатриски пациенти). Исто така, во друга студија кај машките малолетни стаорци, не беа забележани ефекти врз репродуктивните и помошните органи до највисоката доза на диметил фумарат од 375 mg/kg/ден (околу 15 пати повеќе од претпоставената вредност на PIK при препорачаната педијатриска доза). Сепак, намалената содржина на минерали и густината на коските во бедрената коска и лумбалните пршлени беа евидентни кај машките малолетни стаорци. Промени во коскената дензитометрија беа забележани и кај малолетни стаорци по орална администрација на диоксимел фумарат, друг естер на фумарна киселина кој се метаболизира и вивдо до истиот активен метаболит монометил фумарат. Вредноста на NOAEL на дензитометриските промени кај малолетните стаорци е приближно 1,5 пати повисока од претпоставената вредност на PIK при препорачаната педијатриска доза. Можна е поврзаност помеѓу ефектите на коските и помалата телесна тежина, но улогата на директен ефект не може да се исклучи. Коскените наоди се од ограничено значење кај возрасни пациенти. Значењето за педијатриските пациенти е непознато.



## 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

Обвивка 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

4 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура до 30°C.

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

**ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!**

### 6.5 Пакување

120 mg гастро-резистентни капсули: 14 гастро-резистентни капсули во PVC/PE/PVDC-PVC алуминиумски блистер пакувања.

240 mg гастро-резистентни капсули: 56 гастро-резистентни капсули во PVC/PE/PVDC-PVC алуминиумски блистер пакувања.

### 6.6 Инструкции за употреба и ракување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

### НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-11, 1000 Скопје

### БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ:

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

ТЕКФИДЕРА 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 НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

