

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 120 mg maagsapresistente capsules, hard.

Tecfidera 240 mg maagsapresistente capsules, hard.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tecfidera 120 mg capsule

Elke capsule bevat 120 mg dimethylfumaraat.

Tecfidera 240 mg capsule

Elke capsule bevat 240 mg dimethylfumaraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard

Tecfidera 120 mg capsule

Groen-witte maagsapresistente capsule, hard, bedrukt met 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240 mg capsule

Groene maagsapresistente capsule, hard, bedrukt met 'BG-12 240 mg'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tecfidera is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populaties waarvoor werkzaamheid is vastgesteld).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van de ziekte.

Dosering

De startdosering is 120 mg tweemaal per dag. Na 7 dagen wordt de dosis verhoogd tot de aanbevolen dosis van 240 mg tweemaal per dag.

Een tijdelijke verlaging van de dosis tot 120 mg tweemaal per dag kan het optreden van flushing en maag-darmbijwerkingen verminderen. De aanbevolen dosis van 240 mg tweemaal per dag dient binnen 1 maand te worden hervat.

Tecfidera dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Voor patiënten die flushing of maag-darmbijwerkingen ondervinden, mag Tecfidera met voedsel worden ingenomen om de verdraagbaarheid te verbeteren (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

Ouderen

In klinische studies met Tecfidera was er beperkte blootstelling aan patiënten van 55 jaar of ouder, en was het aantal deelnemende patiënten van 65 jaar of ouder te laag om te bepalen of deze anders reageren dan jongere patiënten (zie rubriek 5.2). Op basis van het werkingsmechanisme van de werkzame stof zijn er geen theoretische redenen om de dosis voor ouderen aan te passen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Tecfidera is niet onderzocht in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Op basis van klinische farmacologische studies is geen aanpassing van de dosis vereist (zie rubriek 5.2). Bij het behandelen van patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen moet met voorzichtigheid worden gehandeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tecfidera bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er is geen relevante toepassing van Tecfidera bij kinderen jonger dan 10 jaar voor de indicatie relapsing-remitting multipele sclerose.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsule of diens inhoud mag niet worden fijngemaakt, verdeeld, opgelost, gezogen of gekauwd, aangezien de maagzuurbestendige omhulling van de microtabletten het irriteren van de darm voorkomt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloed-/laboratoriumonderzoeken

In klinische onderzoeken bij met Tecfidera behandelde proefpersonen zijn veranderingen in laboratoriumonderzoeken naar de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 4.8). De klinische implicaties van deze veranderingen zijn niet bekend. Beoordeling van de nierfunctie (bijv. creatinine, ureumstikstofgehalte in het bloed en urineonderzoek) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te initiëren, na 3 en 6 maanden behandeling, en vervolgens om de 6 tot 12 maanden en indien klinisch geïndiceerd.

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, waaronder stijging van leverenzymgehalten (≥ 3 ULN) en stijging van totaalbilirubinegehalten (≥ 2 ULN), kan het gevolg zijn van behandeling met Tecfidera. Dit kan onmiddellijk optreden of pas na enkele weken of nog later. Er is waargenomen dat de bijwerkingen verdwenen nadat de behandeling was stopgezet. Beoordeling van serumaminotransferasen (bijv. ALAT, ASAT) en totaalbilirubine wordt aanbevolen voor de aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd.

Patiënten die worden behandeld met Tecfidera kunnen ernstige, langdurige lymfopenie ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Tecfidera is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten en daarom moet bij het behandelen van deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld. Alvorens een behandeling met Tecfidera te initiëren, dient het huidige volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, te worden bepaald. Indien het aantal lymfocyten onder het normale

bereik blijkt te liggen, moet vóór het starten van de behandeling met Tecfidera een grondige beoordeling van de mogelijke oorzaken worden uitgevoerd.

Na het starten van de behandeling moet om de 3 maanden het volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, worden bepaald.

Bij patiënten met een lymfocytenaantal van $< 0,5 \times 10^9/l$ dat meer dan 6 maanden aanhoudt, moet worden overwogen Tecfidera te onderbreken. In overleg met de patiënt moet de verhouding tussen de voordelen en risico's worden overwogen in de context van andere beschikbare behandelingsopties. Klinische factoren, evaluatie van eventuele laboratorium- en beeldweergaveonderzoeken zouden als onderdeel bij deze heroverweging kunnen worden betrokken. Als behandeling wordt voortgezet ondanks een aanhoudend lymfocytenaantal van $< 0,5 \times 10^9/l$ wordt extra waakzaamheid aangeraden (zie ook de subrubriek over PML). Lymfocytenaantallen moeten tot aan herstel worden gevolgd. Bij herstel en in de afwezigheid van alternatieve behandelingsopties moeten beslissingen over het wel of niet herstarten van Tecfidera na het onderbreken van de behandeling worden gebaseerd op een klinische beoordeling.

Bij patiënten met een lymfocytenaantal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ en $< 0,8 \times 10^9/l$ gedurende meer dan zes maanden dienen de voordelen en risico's te worden afgewogen.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Voordat de behandeling met Tecfidera wordt gestart, moet een baseline MRI beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. De behoefte aan verdere MRI-scans moet overeenkomstig landelijke en plaatselijke aanbevelingen worden overwogen. MRI-scans kunnen worden overwogen als onderdeel van toegenomen waakzaamheid bij patiënten van wie wordt gedacht dat zij een hoger risico op PML hebben. In geval van een klinisch vermoeden van PML moet de MRI om diagnostische redenen onmiddellijk worden verricht.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Gevallen van PML hebben zich voorgedaan met Tecfidera en andere fumarate-bevattende producten in de context van matige tot ernstige langdurige lymfopenie. PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door het John-Cunningham virus (JCV), die fataal kan zijn of ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben. PML kan zich alleen voordoen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als er op JCV wordt onderzocht, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van anti-JCV-antilichaamonderzoek niet is onderzocht bij patiënten behandeld met Tecfidera. Verder moet worden opgemerkt dat een negatief anti-JCV-antilichaamonderzoek (in aanwezigheid van een normale lymfocytentelling) de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit.

Bij de eerste tekenen of symptomen die zouden kunnen wijzen op PML dient de behandeling met Tecfidera te worden gestaakt en dienen passende diagnostische evaluaties te worden uitgevoerd. De symptomen van PML kunnen overeenkomen met een MS-relaps. Specifieke symptomen die verband houden met PML zijn divers, kunnen zich gedurende dagen of weken verder ontwikkelen en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid van ledematen, stoornissen in het gezichtsvermogen, en veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen.

Voorafgaande behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht waarin de werkzaamheid en veiligheid van Tecfidera is geëvalueerd wanneer patiënten van andere ziektemodificerende therapieën op Tecfidera overschakelen. De bijdrage van voorafgaande immunosuppressieve therapie aan de ontwikkeling van PML bij patiënten behandeld met Tecfidera is niet bekend. Wanneer patiënten van een andere ziektemodificerende therapie op Tecfidera worden overgeschakeld, moeten de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie in overweging worden genomen teneinde een additief

immuuneffect te voorkomen bij het tegelijkertijd verminderen van het risico op reactivatie van MS.

Een volledig bloedbeeld wordt aanbevolen alvorens Tecfidera te initiëren en regelmatig tijdens de behandeling (zie Bloed-/laboratoriumonderzoeken hierboven).

In het algemeen kan Tecfidera onmiddellijk worden gestart na het stoppen met interferon of glatirameeracetaat.

Ernstige nier- en leverfunctiestoornissen

Tecfidera is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en daarom moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld (zie rubriek 4.2).

Ernstige actieve maag-darmaandoening

Tecfidera is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige actieve maag-darmaandoening en daarom moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld.

Flushing

In klinische onderzoeken ervoer 34% van de met Tecfidera behandelde patiënten flushing. Bij de meeste patiënten die flushing ervoeren was deze licht of matig van ernst. Gegevens afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers suggereren dat flushing gerelateerd aan Tecfidera waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. Een korte behandelingskuur met 75 mg acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling kan gunstig zijn bij patiënten met ondraaglijke flushing (zie rubriek 4.5). In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers was het optreden en de ernst van flushing gedurende de doseringsperiode verminderd.

In klinische onderzoeken ervoeren 3 van de in totaal 2.560 patiënten behandeld met Tecfidera ernstige flushingsymptomen die waarschijnlijk overgevoeligheids- of anafylactoïde reacties waren. Deze voorvallen waren niet levensbedreigend, maar leidden wel tot ziekenhuisopname. Voorschrijvers en patiënten moeten hier alert op zijn in het geval van ernstige flushingreacties (zie rubriek 4.2, 4.5 en 4.8).

Anafylactische reacties

Sinds Tecfidera op de markt is gebracht, zijn er na de toediening ervan gevallen van anafylaxie/anafylactoïde reactie gemeld. Mogelijke symptomen zijn dyspneu, hypoxie, hypotensie, angio-oedeem, rash of urticaria. Het mechanisme van door dimethylfumaraat geïnduceerde anafylaxie is niet bekend. Deze reacties treden doorgaans na de eerste dosis op, maar kunnen zich ook op elk moment tijdens de behandeling voordoen, en kunnen ernstig en levensbedreigend zijn. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om met Tecfidera te stoppen en onmiddellijk medische zorg te zoeken wanneer zij tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren. De behandeling mag niet worden hervat (zie rubriek 4.8).

Infecties

In fase III placebogecontroleerde studies was de incidentie van infecties (60% versus 58%) en ernstige infecties (2% versus 2%) vergelijkbaar bij patiënten behandeld met respectievelijk Tecfidera of placebo. Er werd geen verhoogde incidentie van ernstige infecties waargenomen bij patiënten met een lymfocytenaantal $< 0,8 \times 10^9/l$ of $< 0,5 \times 10^9/l$. Tijdens behandeling met Tecfidera in de MS placebogecontroleerde onderzoeken, daalde het gemiddelde lymfocytenaantal met ongeveer 30% vanaf de uitgangswaarde na één jaar en bleef daarna op hetzelfde niveau (zie rubriek 4.8). Het gemiddelde lymfocytenaantal bleef binnen normale grenzen. Patiënten met een lymfocytenaantal van $< 0,5 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij $< 1\%$ van de patiënten behandeld met placebo en 6% van de patiënten behandeld met Tecfidera. In klinische onderzoeken (zowel gecontroleerd als niet-gecontroleerd) had 9% van de patiënten ten minste zes maanden een lymfocytenaantal

$\geq 0,5 \times 10^9/l$ en $< 0,8 \times 10^9/l$, en 2% van de patiënten ten minste zes maanden een lymfocytenaantal van $< 0,5 \times 10^9/l$. Bij deze patiënten bleef de meerderheid van de lymfocytenaantallen met voortdurende behandeling $< 0,5 \times 10^9/l$.

Indien behandeling in aanwezigheid van matige tot ernstige langdurige lymfopenie wordt voortgezet, kan het risico op een opportunistische infectie, waaronder progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), niet worden uitgesloten (zie subrubriek PML hierboven voor nadere gegevens).

Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet opschorting van behandeling met Tecfidera worden overwogen en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voorafgaand aan het opnieuw starten van de behandeling. Patiënten die Tecfidera krijgen, moeten worden geïnstrueerd om symptomen van infecties aan een arts te melden. Patiënten met ernstige infecties mogen behandeling met Tecfidera pas starten nadat de infectie(s) is/zijn genezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tecfidera is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën en daarom moet bij gelijktijdige toediening met voorzichtigheid worden gehandeld. In klinische studies van multipale sclerose werd de gelijktijdige behandeling van relapses met een korte intraveneuze corticosteroidenkuur niet geassocieerd met een klinisch relevante toename in infectie.

Gelijktijdige toediening van niet-levende vaccins volgens de nationale vaccinatieschema's kan worden overwogen tijdens de behandeling met Tecfidera. In een klinisch onderzoek waaraan in totaal 71 patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose deelnamen, bereikten de patiënten die gedurende ten minste 6 maanden tweemaal daags 240 mg Tecfidera (n=38) of gedurende ten minste 3 maanden niet-gepegyleerd interferon (n=33) gebruikten, een vergelijkbare immuunrespons (gedefinieerd als een ≥ 2 -voudige verhoging vanaf de pre- tot de postvaccinatietiter) op tetanustoxoïd ('recall'-antigeen) en een geconjugerd meningokokken C-polysaccharidevaccin (neoantigeen), terwijl de immuunrespons op verschillende serotypen van een ongeconjugerd 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (T-cel onafhankelijk antigeen) in beide behandelingsgroepen varieerde. Een positieve immuunrespons gedefinieerd als een ≥ 4 -voudige verhoging van de antilichaamtiter op de drie vaccins, werd in beide behandelingsgroepen door minder proefpersonen bereikt. Er werden kleine numerieke verschillen in de respons op tetanustoxoïd en pneumokokkenpolysaccharide serotype 3 opgemerkt in het voordeel van niet-gepegyleerd interferon.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van levende verzwakte vaccins bij patiënten die Tecfidera innemen. Levende vaccins kunnen een verhoogd risico met zich meebrengen op klinische infectie en mogen niet worden gegeven aan patiënten behandeld met Tecfidera tenzij men, in uitzonderlijke gevallen, van mening is dat dit mogelijke risico niet opweegt tegen het risico van niet vaccineren.

Tijdens behandeling met Tecfidera dient het gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topisch of systemisch) te worden vermeden.

Bij de mens wordt dimethylfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd door esterasen voordat het de systemische circulatie bereikt; verder metabolisme vindt plaats via de tricarboxylzuurcyclus, zonder dat het cytochroom P450 (CYP)-systeem daarbij betrokken is. Potentiële risico's op geneesmiddeleninteractie zijn niet geïdentificeerd in *in vitro* CYP-inhibitie- en inductiestudies, een p-glycoproteïne studie, of studies naar de proteïnebinding van dimethylfumaraat en monomethylfumaraat (een primaire metaboliet van dimethylfumaraat).

Geneesmiddelen die bij patiënten met multipale sclerose vaak worden gebruikt, intramusculair interferon beta-1a en glatirameeracetaat, werden klinisch getest op potentiële interacties met dimethylfumaraat en hebben het farmacokinetische profiel van dimethylfumaraat niet gewijzigd.

Aanwijzingen afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers suggereren dat flushing gerelateerd aan Tecfidera waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers veranderde de toediening van 325 mg (of equivalent) acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling, 30 minuten vóór Tecfidera, dosering gedurende respectievelijk 4 dagen en 4 weken, het farmacokinetische profiel van Tecfidera niet. Bij patiënten met relapsing-remitting MS moeten mogelijke risico's verbonden aan de behandeling met acetylsalicylzuur worden overwogen voorafgaand aan gelijktijdige toediening met Tecfidera. Langdurig (> 4 weken) continu gebruik van acetylsalicylzuur is niet onderzocht (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, diuretica, NSAID's of lithium) kan de mogelijkheid op bijwerkingen in de nieren (bijv. proteïnurie) vergroten bij patiënten die Tecfidera innemen (zie rubriek 4.8).

Consumptie van matige hoeveelheden alcohol veranderde de blootstelling aan Tecfidera niet en werd niet in verband gebracht met een toename van de bijwerkingen. De consumptie van grote hoeveelheden onverdunde sterk alcoholische dranken (meer dan 30% alcoholvolume) kan leiden tot verhoogde oplossingspercentages van Tecfidera en kan daardoor de frequentie van maag-darmbijwerkingen verhogen.

In vitro CYP-inductiestudies lieten geen interactie tussen Tecfidera en orale anticonceptiemiddelen zien. In een *in-vivo*-onderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van Tecfidera en een oraal combinatie-anticonceptivum (norgestimaat en ethinylestradiol) geen relevante verandering in blootstelling aan het orale anticonceptivum. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten; een effect van Tecfidera op de blootstelling eraan wordt echter niet verwacht.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dimethylfumaraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tecfidera wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.5). Tecfidera mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien het duidelijk nodig is en indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dimethylfumaraat/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Tecfidera moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Tecfidera op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit preklinische studies duiden niet op een verhoogd risico op verminderde vruchtbaarheid bij gebruik van dimethylfumaraat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) bij patiënten behandeld met Tecfidera waren flushing en maag-darmbijwerkingen (d.w.z. diarree, misselijkheid, buikpijn, pijn in de bovenbuik). Flushing en maag-darmbijwerkingen treden vaak op aan het begin van de behandeling (voornamelijk gedurende de eerste maand), en bij patiënten die flushing en maag-darmbijwerkingen ervaren, kunnen deze voorvallen zo nu en dan blijven optreden gedurende de gehele behandeling met Tecfidera. De meest frequent gemelde bijwerkingen die tot stopzetting leidden (incidentie $> 1\%$) bij met Tecfidera behandelde patiënten waren flushing (3%) en maag-darmbijwerkingen (4%).

In placebogecontroleerde en ongecontroleerde klinische studies hebben in totaal 2.468 patiënten Tecfidera gekregen en zijn gedurende maximaal 4 jaar gevolgd; de algehele blootstelling was equivalent aan 3.588 persoonsjaren. Ongeveer 1.056 patiënten hebben meer dan 2 jaar behandeling met Tecfidera gekregen. De ervaringen uit ongecontroleerde klinische studies zijn consistent met de ervaringen uit placebogecontroleerde klinische studies.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die frequenter werden gemeld bij patiënten behandeld met Tecfidera dan bij patiënten behandeld met placebo zijn in onderstaande tabel vermeld. Deze gegevens werden ontleend aan twee fase 3, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische kernstudies met in totaal 1.529 met Tecfidera behandelde patiënten, gedurende maximaal 24 maanden, met een algehele blootstelling van 2.371 persoonsjaren (zie rubriek 5.1). De in onderstaande tabel beschreven frequenties zijn gebaseerd op 769 patiënten die tweemaal per dag met 240 mg Tecfidera werden behandeld en 771 patiënten die met placebo werden behandeld.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens de MedDRA-gegevensbank. De frequentie van onderstaande bijwerkingen wordt als volgt aangeduid:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA- Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Gastro-enteritis	Vaak
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ¹	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie	Vaak
	Leukopenie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Anafylaxie ¹	Niet bekend
	Dyspneu ¹	Niet bekend
	Hypoxie ¹	Niet bekend
	Hypotensie ¹	Niet bekend
	Angio-oedeem ¹	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Brandend gevoel	Vaak

MedDRA-Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Bloedvataandoeningen	Flushing	Zeer vaak
	Opvlieger	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Pijn in de bovenbuik	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Gastritis	Vaak
	Maag-darmstoornis	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak
	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel ¹	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Uitslag	Vaak
	Erytheem	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Warm aanvoelen	Vaak
Onderzoeken	Ketonen in de urine	Zeer vaak
	Albumine aanwezig in de urine	Vaak
	Aantal witte bloedcellen verlaagd	Vaak

¹ Bijwerkingen uitsluitend afkomstig van postmarketingervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Flushing

In de placebogecontroleerde studies was de incidentie van flushing (34% versus 4%) en opvliegers (7% versus 2%) hoger bij patiënten die met Tecfidera werden behandeld vergeleken bij die met placebo waren behandeld. Flushing wordt meestal beschreven als roodheid of opvliegers, maar kan ook warmte, roodheid, jeuk en brandend gevoel omvatten. Flushing komt vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die flushing ondervinden kan dit tijdens de gehele behandeling met Tecfidera met tussenpozen blijven optreden. Bij patiënten met flushing had de meerderheid flushingverschijnselen die qua ernst licht of matig waren. In totaal is 3% van de met Tecfidera behandelde patiënten gestopt met de behandeling wegens flushing. De incidentie van ernstige flushing, die kan worden gekarakteriseerd door gegeneraliseerd erytheem, uitslag en/of pruritus, werd waargenomen bij minder dan 1% van de met Tecfidera behandelde patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

Maag-darmbijwerkingen

De incidentie van maag-darmbijwerkingen (bijv. diarree [14% versus 10%], misselijkheid [12% versus 9%], pijn in de bovenbuik [10% versus 6%], buikpijn [9% versus 4%], braken [8% versus 5%] en dyspepsie [5% versus 3%]) was hoger bij patiënten behandeld met Tecfidera vergeleken met patiënten behandeld met placebo. Maag-darmbijwerkingen komen vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die maag-darmbijwerkingen ondervinden kan dit gedurende de gehele behandeling met Tecfidera met

tussenpozen blijven optreden. Bij de meeste patiënten die maag-darmbijwerkingen ervoeren, waren deze licht tot matig van ernst. Vier procent (4%) van met Tecfidera behandelde patiënten heeft de behandeling stopgezet wegens maag-darmbijwerkingen. De incidentie van ernstige maag-darmbijwerkingen, waaronder gastro-enteritis en gastritis, werd waargenomen bij 1% van de met Tecfidera behandelde patiënten (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie

In placebogecontroleerde studies werden stijgingen van levertransaminasen waargenomen. De meerderheid van patiënten met een stijging had levertransaminasen die < 3 keer zo hoog waren als de bovenste limiet van normaal (ULN). De toegenomen incidentie van stijgingen van levertransaminasen bij de met Tecfidera behandelde patiënten vergeleken met placebo werd voornamelijk waargenomen gedurende de eerste 6 maanden van behandeling. Stijgingen in respectievelijk alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase ≥ 3 keer ULN werden waargenomen bij 5% en 2% van de met placebo behandelde patiënten en bij 6% en 2% van de met Tecfidera behandelde patiënten. Stopzetting wegens verhoogde levertransaminasen bedroeg < 1% en was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met Tecfidera of placebo. Stijgingen in transaminasen ≥ 3 keer ULN met gelijktijdige stijgingen in totaalbilirubine > 2 keer ULN zijn niet waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken.

Stijging van leverenzymwaarden en gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (stijgingen in transaminasen ≥ 3 keer ULN met gelijktijdige stijgingen in totaalbilirubine > 2 keer ULN) zijn gemeld in postmarketingervaring na toediening van Tecfidera, die verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Nierbijwerkingen

In placebogecontroleerde studies was de incidentie van proteïnurie hoger bij patiënten behandeld met Tecfidera (9%) vergeleken met die behandeld met placebo (7%). De algehele incidentie van nier- en urinebijwerkingen was vergelijkbaar voor met Tecfidera en met placebo behandelde patiënten. Er waren geen meldingen van ernstig nierfunctieverlies. Bij urineonderzoek was het percentage patiënten met proteïnewaarden van 1+ of hoger vergelijkbaar voor met Tecfidera (43%) en met placebo (40%) behandelde patiënten. Laboratoriumwaarnemingen van proteïnurie waren doorgaans niet progressief. Vergeleken met de met placebo behandelde patiënten werd waargenomen dat de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij de met Tecfidera behandelde patiënten steeg, waaronder ook bij patiënten met 2 achtereenvolgende voorvallen van proteïnurie ($\geq 1+$).

Hematologische bijwerkingen

In de placebogecontroleerde studies hadden de meeste patiënten (> 98%) normale lymfocytwwaarden voordat de behandeling werd geïnitieerd. Bij behandeling met Tecfidera nam het gemiddelde aantal lymfocyten gedurende het eerste jaar af en bleef daarna stabiel. Gemiddeld nam het aantal lymfocyten met ongeveer 30% af t.o.v. baseline. Het gemiddelde en mediane aantal lymfocyten bleef binnen de normale limieten. Lymfocytenaantallen < $0,5 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij < 1% van patiënten behandeld met placebo en 6% van patiënten behandeld met Tecfidera. Een lymfocytenaantal < $0,2 \times 10^9/l$ werd waargenomen bij 1 patiënt behandeld met Tecfidera en bij geen patiënten behandeld met placebo. De incidentie van infecties (58% versus 60%) en ernstige infecties (2% versus 2%) was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met placebo of Tecfidera. Een toegenomen incidentie van infecties en ernstige infecties werd niet waargenomen bij patiënten met een lymfocytenaantal < $0,8 \times 10^9/l$ of < $0,5 \times 10^9/l$. PML heeft zich voorgedaan in de context van matige tot ernstige langdurige lymfopenie (zie rubriek 4.4). Een tijdelijke toename in het gemiddelde aantal eosinofielen werd gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling waargenomen.

Laboratoriumafwijkingen

In de placebogecontroleerde studies werden meer urineketonen (1+ of groter) gemeten bij patiënten behandeld met Tecfidera (45%) vergeleken met die behandeld met placebo (10%). In klinische studies werden geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen.

1,25-dihydroxyvitamine D-gehaltes namen af bij de met Tecfidera behandelde patiënten vergeleken met placebo (mediaan percentage afname t.o.v. de uitgangswaarde na 2 jaar was 25% versus 15%) en parathyroïdhormoon (PTH)-gehaltes namen toe bij de met Tecfidera behandelde patiënten vergeleken met placebo (mediaan percentage toename t.o.v. de uitgangswaarde na 2 jaar was 29% versus 15%). De gemiddelde waarden voor beide parameters bleven binnen het normale bereik.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Tecfidera bij pediatrische patiënten met multipele sclerose jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. In een klein 24 weken durend, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij pediatrische patiënten met RRMS in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar (120 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 240 mg tweemaal per dag gedurende de rest van de behandeling; veiligheidspopulatie, n=22) bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering met Tecfidera gemeld. De in deze gevallen beschreven symptomen waren consistent met het bekende bijwerkingenprofiel van Tecfidera. Er zijn geen bekende therapeutische interventies om de eliminatie van Tecfidera te bevorderen, en er is ook geen antidotum bekend. In geval van een overdosis wordt aanbevolen om symptomatische ondersteunende behandeling te starten zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX09

Werkingsmechanisme

Het mechanisme waardoor dimethylfumaraat therapeutisch effect heeft bij multipele sclerose wordt niet volledig begrepen. Preklinische studies laten zien dat de farmacodynamische reacties van dimethylfumaraat voornamelijk gemedieerd schijnen te worden door activering van de transcriptiefactor *nuclear factor erythroid-derived 2-like 2* (Nrf2). Van dimethylfumaraat is aangetoond dat het Nrf2-afhankelijke antioxiderende genen bij patiënten opwaarts reguleert (bijv. NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; [NQO1]).

Farmacodynamische effecten

Effecten op het immuunsysteem

In preklinische en klinische studies heeft Tecfidera anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen getoond. Dimethylfumaraat en monomethylfumaraat, de primaire metaboliet van dimethylfumaraat, zorgden voor een aanzienlijke vermindering van immuuncelactivering en de daaropvolgende afgifte van pro-inflammatoire cytokinen in reactie op inflammatoire stimuli bij preklinische modellen. In klinische studies met psoriasispatiënten had dimethylfumaraat invloed op de lymfocytenfenotypen door down-regulering van pro-inflammatoire cytokinenprofielen (T_H1, T_H17), en zorgde voor een verschuiving naar anti-inflammatoire productie (T_H2). Dimethylfumaraat toonde

therapeutische activiteit aan bij meerdere modellen van inflammatoir en neuro-inflammatoire schade. In fase 3-studies daalden bij behandeling met Tecfidera de gemiddelde aantallen lymfocyten met gemiddeld ongeveer 30% van hun uitgangswaarde gedurende het eerste jaar en bereikten vervolgens een stabiel niveau.

Effect op het hart- en vaatsysteem

Enkelvoudige doses van 240 mg of 360 mg Tecfidera hadden geen enkel effect op het QTc-interval in vergelijking met placebo in een QTc-studie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee 2-jarige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies [Studie 1 (DEFINE) met 1.234 proefpersonen en Studie 2 (CONFIRM) met 1.417 proefpersonen] bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) uitgevoerd. Patiënten met progressieve vormen van MS waren niet in deze studies opgenomen. Werkzaamheid (zie onderstaande tabel) en veiligheid werden aangetoond bij patiënten met Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scores uiteenlopend van 0 tot en met 5 die gedurende het jaar voorafgaand aan randomisatie minstens 1 relaps hadden gehad, of die binnen 6 weken voor randomisatie een MRI-scan (Magnetic Resonance Imaging) van de hersenen hadden gehad waarmee minstens één gadolinium-aankleurende (Gd+) lesie werd aangetoond. Studie 2 bevatte een beoordelaar-geblindeerde (d.w.z. de studiearts/onderzoeker die de reactie op de studiebehandeling beoordeelde, wist niet wie welke behandeling kreeg) referentie comparator, glatirameeracetaat.

In Studie 1 hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 39 jaar, ziekte duur 7,0 jaar, EDSS-score 2,0. Bovendien had 16% van de patiënten een EDSS-score van > 3,5, 28% had ≥ 2 relapses in het voorafgaande jaar en 42% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 36% van de patiënten die aan de studie gingen deelnemen bij start Gd+ lesies (gemiddelde aantal Gd+ lesies 1,4).

In Studie 2 hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 37 jaar, ziekte duur 6,0 jaar, EDSS-score 2,5. Bovendien had 17% van de patiënten een EDSS-score van > 3,5, 32% had ≥ 2 relapses in het voorafgaande jaar en 30% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 45% van de patiënten die aan de studie gingen deelnemen bij start Gd+ lesies (gemiddelde aantal Gd+ lesies 2,4).

Vergeleken met placebo hadden de met Tecfidera behandelde proefpersonen een klinisch betekenisvolle en statistisch significante vermindering op: het primaire eindpunt in Studie 1, het percentage van patiënten met relaps na 2 jaar; en het primaire eindpunt in Studie 2, de relapsfrequentie berekend op jaarbasis na 2 jaar.

De relapsfrequentie berekend op jaarbasis voor glatirameeracetaat en placebo was respectievelijk 0,286 en 0,401 in Studie 2, overeenkomend met een vermindering van 29% ($p = 0,013$), wat consistent is met de goedgekeurde voorschrijfinformatie.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg tweemaal per dag	Placebo	Tecfidera 240 mg tweemaal per dag	Glatirameer acetaat
Klinische eindpunten^a					
Aantal proefpersonen	408	410	363	359	350
Relapspercentage berekend op jaarbasis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Percentage ratio (95%-BI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proportie met relaps	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg tweemaal per dag	Placebo	Tecfidera 240 mg tweemaal per dag	Glatirameer acetaat
Hazardratio (95%-BI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proportie met 12-weken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proportie met 24-weken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI-eindpunten^b					
Aantal proefpersonen	165	152	144	147	161
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe of opnieuw vergroete T2-lesies gedurende 2 jaar	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Gemiddeld ratio lesies (95%-BI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gemiddeld (mediaan) aantal Gd-lesies na 2 jaar	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Oddsratio (95%-BI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe T1-hypo-intense lesies gedurende 2 jaar	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Gemiddeld ratio lesies (95%-BI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aAlle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat analyses; ^bMRI-analyse gebruikte het MRI-cohort
*P-waarde < 0,05; **P-waarde < 0,01; ***P-waarde < 0,0001; #niet statistisch significant

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:

Een consistent behandelingseffect op relapses in een subgroep patiënten met hoge ziekteactiviteit werd waargenomen, terwijl het effect op de tijd tot 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie niet duidelijk werd vastgesteld. Door het ontwerp van de studies werd hoge ziekteactiviteit als volgt gedefinieerd:

- Patiënten met 2 of meer relapses in één jaar en met één of meer Gd-enhancing lesies op een MRI van de hersenen (n = 42 in DEFINE; n = 51 in CONFIRM) of
- Patiënten die niet reageren op een volledige en adequate kuur (ten minste één jaar behandeling) met bèta-interferon, die ten minste 1 relaps hadden gehad in het voorafgaande jaar terwijl ze behandeld werden, en ten minste 9 T2-hyperintense lesies op een craniale MRI of ten minste 1 Gd-enhancing lesie, of patiënten met een onveranderd of verhoogd relapspercentage in het voorafgaande jaar, in vergelijking met de voorafgaande 2 jaar (n = 177 in DEFINE; n = 141 in CONFIRM).

Pediatrische patiënten

Tecfidera werd onderzocht in een prospectief, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij 22 pediatrische patiënten met RRMS in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar (4 patiënten in de leeftijd van ≤ 14 jaar). De proefpersonen kregen 120 mg Tecfidera tweemaal per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 240 mg tweemaal per dag gedurende 24 weken. Het mediane aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-hyperintense lesies veranderde van 2 in de evaluatieperiode van 8 weken voorafgaand aan de behandeling tot 0 in de laatste 8 weken van de behandelingsperiode (mediane verandering -2, n=16). Deze gegevens moeten met voorzichtigheid worden beschouwd gezien de beperkingen van de onderzoeksopzet (geen controlegroep, vergelijking vóór versus na toediening) (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediende Tecfidera (dimethylfumaraat) ondergaat snelle presystemische hydrolyse door esterasen en wordt omgezet in zijn primaire metaboliet, monomethylfumaraat, die ook actief is. Dimethylfumaraat is niet kwantificeerbaar in plasma na orale toediening van Tecfidera. Daarom werden alle farmacokinetische analyses met betrekking tot dimethylfumaraat uitgevoerd met plasma monomethylfumaraatconcentraties. Farmacokinetische gegevens werden verkregen bij patiënten met multipale sclerose en gezonde vrijwilligers.

Absorptie

De T_{max} van monomethylfumaraat is 2 tot 2,5 uur. Aangezien Tecfidera harde maagsapresistente capsules microtabletten bevatten die worden beschermd door een maagsapresistente omhulling, begint absorptie pas wanneer ze de maag verlaten (over het algemeen na minder dan 1 uur). Na toediening van 240 mg tweemaal per dag met voedsel, was de mediane piek (C_{max}) 1,72 mg/l en de totale (AUC) blootstelling 8,02 uur.mg/l bij proefpersonen met multipale sclerose. In totaal namen de C_{max} en AUC ongeveer dosisproportioneel toe in het bestudeerde dosisbereik (120 mg tot 360 mg). Bij proefpersonen met multipale sclerose werden twee doses van 240 mg toegediend met een tussentijd van 4 uur als onderdeel van een driemaaldaags doseringsschema. Dit resulteerde in een minimale accumulatie van blootstelling, wat een toename in de mediane C_{max} van 12% opleverde vergeleken met de tweemaaldaagse dosering (1,72 mg/l voor tweemaal per dag vergeleken bij 1,93 mg/l voor driemaal per dag) zonder veiligheidsimplicaties.

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op blootstelling van dimethylfumaraat. Tecfidera dient echter wel met voedsel te worden ingenomen voor een verbeterde verdraagbaarheid met betrekking tot flushing en maag-darmbijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het schijnbare distributievolume na orale toediening van 240 mg Tecfidera varieert tussen 60 l en 90 l. Plasma proteïnebinding van monomethylfumaraat bij de mens varieert over het algemeen tussen 27% en 40%.

Biotransformatie

In de mens wordt dimethylfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd en wordt minder dan 0,1% van de dosis uitgescheiden als onveranderd dimethylfumaraat in de urine. Het wordt aanvankelijk gemetaboliseerd door esterasen, die alomtegenwoordig zijn in het maag-darmkanaal, bloed en weefsel, voordat het de systemische circulatie bereikt. Verder metabolisme treedt op via de tricarboxylzuurcyclus, zonder betrokkenheid van het cytochroom P450 (CYP)-systeem. Uit een studie met een enkelvoudige dosis van 240 mg ^{14}C -dimethylfumaraat bleek dat glucose de dominante metaboliet is in menselijk plasma. Tot de overige circulerende metabolieten behoren fumaarzuur, citroenzuur en monomethylfumaraat. Het stroomafwaartse metabolisme van fumaarzuur vindt plaats via de tricarboxylzuurcyclus, waarbij exhalatie van CO_2 werkt als een primaire eliminatieroute.

Eliminatie

Exhalatie van CO₂ is de primaire eliminatieroute van dimethylfumaraat en bedraagt 60% van de dosis. Eliminatie via de nieren en de faeces zijn secundaire eliminatieroutes en bedragen respectievelijk 15,5% en 0,9% van de dosis.

De terminale halfwaardetijd van monomethylfumaraat is kort (ongeveer 1 uur) en bij de meeste mensen is na 24 uur geen circulerend monomethylfumaraat aanwezig. Accumulatie van de parent drug of monomethylfumaraat treedt niet op met meervoudige doses dimethylfumaraat in het behandelingsregime.

Lineariteit

De blootstelling aan dimethylfumaraat neemt ongeveer dosisproportioneel toe bij enkelvoudige en meervoudige doses in het bestudeerde dosisbereik van 120 mg tot 360 mg.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Op basis van de resultaten van variantie-analyse (ANOVA) is lichaamsgewicht de voornaamste covariaat van blootstelling (volgens C_{max} en AUC) bij patiënten met relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS), maar heeft geen invloed op de veiligheids- en werkzaamheidsmetingen die in de klinische studies werden onderzocht.

Geslacht en leeftijd hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van dimethylfumaraat. De farmacokinetiek bij patiënten van 65 jaar of ouder is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van 240 mg Tecfidera tweemaal per dag werd onderzocht in een klein, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij patiënten met RRMS in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar (n=21). De farmacokinetiek van Tecfidera bij deze adolescente patiënten komt overeen met de farmacokinetiek die eerder bij volwassen patiënten werd waargenomen (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12u}: 3,62 ± 1,16 uur.mg/l, wat overeenkomt met een totale dagelijkse AUC van 7,24 uur.mg/l).

Nierfunctiestoornis

Aangezien het nierstelsel een secundaire eliminatieroute voor dimethylfumaraat is die minder dan 16% van de toegediende dosis bedraagt, werd de farmacokinetiek bij personen met nierfunctiestoornis niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Aangezien dimethylfumaraat en monomethylfumaraat door esterasen worden gemetaboliseerd, zonder dat het CYP450-systeem daarbij betrokken is, werd de farmacokinetiek bij personen met leverfunctiestoornis niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De in onderstaande toxiciteitsrubrieken van Toxicologie en Reproductie beschreven bijwerkingen werden niet in klinische studies waargenomen, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar aan klinische blootstellingsniveaus.

Mutagenese

Dimethylfumaraat en mono-methylfumaraat waren negatief in een *in vitro* testbatterij (Ames, chromosomale aberratie in zoogdiercellen). Dimethylfumaraat was negatief in de *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Carcinogenese

Carcinogeniciteitsonderzoeken van dimethylfumaraat werden gedurende maximaal 2 jaar bij muizen en ratten verricht. Dimethylfumaraat werd oraal toegediend in doses van 25, 75, 200 en 400 mg/kg/dag bij muizen, en in doses van 25, 50, 100 en 150 mg/kg/dag bij ratten. Bij muizen nam de incidentie van carcinoom van de niertubuli toe bij 75 mg/kg/dag, een equivalente blootstelling (AUC) aan de voor de mens aanbevolen dosis. Bij ratten nam de incidentie van carcinoom van de niertubuli toe bij 100 mg/kg/dag, een blootstelling die ongeveer 2 keer zo hoog was als de voor de mens aanbevolen dosis. De relevantie van deze bevindingen voor het menselijk risico is niet bekend.

De incidentie van plaveiselcelpapilloom en -carcinoom in de niet-klierachtige maag (voormaag) nam toe bij equivalente blootstelling aan de voor de mens aanbevolen dosis bij muizen en onder de blootstelling aan de voor de mens aanbevolen dosis bij ratten (gebaseerd op AUC). De voormaag bij knaagdieren heeft geen menselijke tegenhanger.

Toxicologie

Niet-klinische studies bij knaagdieren, konijnen en apen werden verricht met een dimethylfumaraat suspensie (dimethylfumaraat in 0,8% hydroxypropylmethylcellulose), toegediend door middel van orale dwangvoeding. Het chronische onderzoek bij honden werd uitgevoerd met orale toediening van de dimethylfumaraat capsule.

Nierveranderingen werden waargenomen na herhaalde orale toediening van dimethylfumaraat bij muizen, ratten, honden en apen. Regeneratie van het epitheel van de niertubuli, wat letsel suggereerde, werd bij alle diersoorten waargenomen. Hyperplasie van de niertubuli werd waargenomen bij ratten met levenslange dosering (2-jarig onderzoek). Bij honden die gedurende 11 maanden dagelijks orale doses dimethylfumaraat kregen, werd de voor corticale atrofie berekende marge waargenomen bij 3 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. Bij apen die gedurende 12 maanden dagelijks orale doses dimethylfumaraat kregen, werd single-cell necrose waargenomen bij twee keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. Interstitiële fibrose en corticale atrofie werden waargenomen bij 6 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In de testes werd bij ratten en honden degeneratie van het seminifere epitheel waargenomen. De bevindingen werden waargenomen met ongeveer de aanbevolen dosis bij de ratten en 3 keer de aanbevolen dosis bij honden (op basis van AUC). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In de voormaag van muizen en ratten werden hyperplasie en hyperkeratose van het plaveiselepitheel; inflammatie; en plaveiselcelpapilloom en -carcinoom aangetroffen in studies van 3 maanden of langer. De voormaag van muizen en ratten heeft geen menselijke tegenhanger.

Reproductietoxiciteit

Orale toediening van dimethylfumaraat aan mannetjesratten in doses van 75, 250 en 375 mg/kg/dag voor en tijdens de paring had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid tot aan de hoogst geteste dosis (minstens 2 maal de aanbevolen dosis op basis van AUC). Orale toediening van dimethylfumaraat aan vrouwtjesratten in doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag voor en tijdens de paring, en doorgaand tot dag 7 van de dracht, veroorzaakte een vermindering in het aantal oestruscycli per 14 dagen en verhoogde het aantal dieren met een verlengde di-oestrus bij de hoogste geteste dosis (11 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC). Deze veranderingen hadden echter geen effect op de fertiliteit of op het aantal levensvatbare foetussen.

Van dimethylfumaraat is aangetoond dat het de placenta-membraan passeert tot in het foetale bloed bij ratten en konijnen, met ratio's van foetale tot maternale plasmaconcentraties van respectievelijk 0,48 tot 0,64 en 0,1. Bij geen enkele dosis dimethylfumaraat bij ratten of konijnen werden malformaties waargenomen. Toediening van dimethylfumaraat in orale doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag aan

drachtige ratten gedurende de periode van organogenese resulteerde in maternale bijwerkingen bij 4 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC, en laag foetaal gewicht en vertraagde ossificatie (middervoetsbeentjes en achterpootfalanxen) bij 11 maal de aanbevolen dosis op basis van AUC. Het lagere foetale gewicht en de vertraagde ossificatie werden als secundair aan de maternale toxiciteit beschouwd (verminderd lichaamsgewicht en voedselconsumptie).

Orale toediening van dimethylfumaraat in doses van 25, 75 en 150 mg/kg/dag aan drachtige konijnen gedurende organogenese had geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling en resulteerde in verminderd maternaal lichaamsgewicht bij 7 maal de aanbevolen dosis en een toename in abortus bij 16 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC.

Orale toediening van dimethylfumaraat in doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag aan ratten tijdens de dracht en lactatie resulteerde in een lager lichaamsgewicht bij de F1 jongen, en vertraging van de seksuele rijping bij F1 mannetjes bij 11 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. Er waren geen effecten op de fertiliteit bij de F1 jongen. Het lagere lichaamsgewicht van de jongen werd als secundair aan de maternale toxiciteit beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maagsapresistente omhulde microtabletten

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Talk
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Triethylcitraat
Methacrylzuur – methyl methacrylaat copolymeer (1:1)
Methacrylzuur – ethyl acrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%
Simeticone
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Briljantblauw FCF (E133)
Geel ijzeroxide (E172)

Bedrukking op de capsule

Schellak
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

120 mg maagsapresistente capsules, hard: 4 jaar
240 mg maagsapresistente capsules, hard: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

120 mg capsules: 14 capsules in PVC/PE/PVDC-PVC aluminium blisterverpakkingen.

240 mg capsules: 56 of 168 capsules in PVC/PE/PVDC-PVC aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerod
Denemarken

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 120 mg maagsapresistente capsules, hard
Dimethylfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 120 mg dimethylfumaraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/837/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tecfidera 120 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

THERMISCH VERZEGELDE BLISTERKAART

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 120 mg maagsapresistente capsules, hard (maagsapresistente capsules)
Dimethylfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ochtend
avond
ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Zon als symbool

Maan als symbool

14 maagsapresistente capsules, hard

Oraal gebruik

Elke capsule bevat 120 mg dimethylfumaraat

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 240 mg maagsapresistente capsules, hard
Dimethylfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 240 mg dimethylfumaraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 maagsapresistente capsules, hard
168 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tecfidera 240 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

THERMISCH VERZEGELDE BLISTERKAART

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 240 mg maagsapresistente capsules, hard (maagsapresistente capsules)
Dimethylfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ochtend
avond
ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Zon als symbool
Maan als symbool

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tecfidera 120 mg maagsapresistente capsules, hard Tecfidera 240 mg maagsapresistente capsules, hard dimethylfumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tecfidera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tecfidera en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Tecfidera?

Tecfidera is een geneesmiddel dat de werkzame stof **dimethylfumaraat** bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tecfidera wordt gebruikt voor de behandeling van relapsing-remitting multipele sclerose (MS). MS is een langdurige aandoening die het centrale zenuwstelsel (CZS) aantast, waaronder de hersenen en het ruggenmerg. Relapsing-remitting MS wordt gekenmerkt door herhaalde aanvallen (relapses) van zenuwstelselsymptomen. De symptomen verschillen van patiënt tot patiënt maar bestaan meestal uit loopproblemen, zich onvast op de benen voelen en problemen met zien. Deze symptomen kunnen volledig verdwijnen wanneer de relaps achter de rug is maar sommige problemen kunnen voortduren.

Hoe werkt dit middel?

Tecfidera lijkt ervoor te zorgen dat het afweersysteem van uw lichaam uw hersenen en ruggenmerg niet meer beschadigt. Dit kan wellicht ook helpen om de verslechtering van uw MS in de toekomst te vertragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor** een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tecfidera kan uw **aantal witte bloedcellen**, uw **nieren** en uw **lever** aantasten. Voordat u dit middel gaat innemen, zal uw arts een bloedonderzoek doen om het aantal witte bloedcellen te meten en zal uw arts nagaan of uw nieren en lever goed functioneren. Uw arts zal deze onderzoeken tijdens de behandeling van tijd tot tijd uitvoeren. Als uw aantal witte bloedcellen tijdens de behandeling afneemt,

kan uw arts besluiten uw behandeling te onderbreken.

Praat met uw arts voordat u dit middel inneemt als u last heeft van:

- een ernstige **nieraandoening**
- een ernstige **leveraandoening**
- een aandoening van de **maag of darm**
- een ernstige **infectie** (zoals longontsteking)

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tecfidera **mag niet worden gebruikt** bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Tecfidera in deze leeftijdsgroep zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tecfidera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker**, met name als u de volgende middelen gebruikt:

- geneesmiddelen die **fumaarzuuresters** (fumaraten) bevatten om psoriasis te behandelen
- **geneesmiddelen die inwerken op het immuunsysteem van het lichaam**, waaronder **andere geneesmiddelen die worden gebruikt om MS te behandelen**, zoals fingolimod, natalizumab en mitoxantrone of een aantal vaak gebruikte kankerbehandelingen
- **geneesmiddelen die inwerken op de nieren, waaronder een aantal antibiotica** (gebruikt om infecties te behandelen), “**plastabletten**” (*diuretica*), **bepaalde soorten pijnstillers** (zoals ibuprofen en andere soortgelijke ontstekingsremmers en geneesmiddelen die zonder voorschrift van de arts zijn gekocht) en geneesmiddelen die **lithium** bevatten
- Het gebruik van Tecfidera met bepaalde vaccintypes (*levende vaccins*) kan ertoe leiden dat u een infectie krijgt en moet daarom worden vermeden. Uw arts zal u adviseren of andere vaccintypes (*niet-levende vaccins*) kunnen worden toegediend.

Waarop moet u letten met eten en alcohol?

Consumptie van meer dan een geringe hoeveelheid (meer dan 50 ml) sterk-alcoholische dranken (meer dan 30% alcoholvolume) moet worden vermeden binnen een uur na het innemen van Tecfidera, omdat alcohol een wisselwerking kan hebben met dit geneesmiddel. Dit kan ontsteking van de maag (*gastritis*) veroorzaken, vooral bij mensen die al gevoelig zijn voor gastritis.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Tecfidera niet als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de stoffen in Tecfidera in de moedermelk worden uitgescheiden. Tecfidera mag niet worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met borstvoeding of moet stoppen met Tecfidera. Dit betekent dat het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor uzelf moet worden afgewogen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het effect van Tecfidera op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken is niet bekend. Uw arts zal u vertellen of uw ziekte u toestaat om veilig een voertuig te besturen en machines te gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Startdosering

120 mg tweemaal per dag.

Neem deze startdosering de eerste 7 dagen in en neem daarna de gebruikelijke dosering in.

Gebruikelijke dosering

240 mg tweemaal per dag.

Slik elke capsule heel in met wat water. U mag de capsule niet breken, fijnmaken of oplossen en u mag er niet op zuigen of kauwen omdat dit een aantal bijwerkingen kan verergeren.

Neem Tecfidera met voedsel in – dit kan helpen om een aantal van de zeer vaak voorkomende bijwerkingen (vermeld in rubriek 4) te verminderen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel capsules heeft ingenomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Het is mogelijk dat u bijwerkingen ondervindt die lijken op de bijwerkingen die zijn beschreven in rubriek 4 hieronder.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

U mag de vergeten dosis innemen als u minstens 4 uur tussen de doses in laat. Anders moet u wachten tot uw volgende geplande dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Matig laag tot zeer laag lymfocytenaantal – Het aantal lymfocyten (een soort witte bloedcel) kan afnemen gedurende een lange periode. Als u gedurende een lange periode een verminderd aantal witte bloedcellen heeft, kunt u een grotere kans op infectie hebben, waaronder het risico op een zeldzame herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). De symptomen van PML kunnen op die van een MS-relaps lijken. Tot de mogelijke symptomen behoren nieuwe of verslechterende zwakte aan één zijde van het lichaam; onhandigheid bij bewegingen; veranderingen in gezichtsvermogen, denkvermogen of geheugen; of verwardheid of veranderingen in persoonlijkheid die meer dan een paar dagen duren.

→ **Bel onmiddellijk uw arts als u een of meer van deze symptomen krijgt**

Ernstige allergische reacties

De frequentie van ernstige allergische reacties kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Rood worden van het gezicht of lichaam (*flushing*) is een zeer vaak voorkomende bijwerking. Als rood worden echter gepaard gaat met een rode huiduitslag of netelroos (galbulten) **en** u daarbij ook nog een van de volgende symptomen krijgt:

- opzwellen van het gezicht, de lippen, mond of tong
- fluitende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid
- duizeligheid of bewustzijnsverlies

kan het om een ernstige allergische reactie gaan.

→ **moet u stoppen met het gebruik van dit middel en moet u onmiddellijk uw arts bellen**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Kunnen voorkomen bij *meer dan 1 op de 10 personen*:

- rood worden van het gezicht of een warm, heet, brandend gevoel of jeuk van het lichaam (*flushing*)
- stoelgang met dunne ontlasting (*diarree*)
- misselijkheid
- maagpijn of maagkrampen

→ **Het met voedsel innemen van uw geneesmiddel** kan helpen om bovenstaande bijwerkingen te verminderen.

Stoffen die ketonen worden genoemd, die van nature in het lichaam worden aangemaakt, worden zeer vaak aangetroffen in urineonderzoek tijdens het gebruik van dit middel.

Praat met uw arts over manieren om met deze bijwerkingen om te gaan. Uw arts kan uw dosis verlagen. Verlaag uw dosis echter alleen als uw arts u dat heeft gezegd.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Kunnen voorkomen bij *maximaal 1 op de 10 personen*:

- ontsteking van de bekleding van de darmen (*gastro-enteritis*)
- braken
- indigestie (*dyspepsie*)
- ontsteking van de bekleding van de maag (*gastritis*)
- maag-darmaandoening
- brandend gevoel
- opvlieger, zich warm voelen
- jeukende huid (*pruritus*)
- huiduitslag
- roze of rode vlekken op de huid (*erytheem*)

Bijwerkingen die in bloed- of urine-onderzoeken te zien kunnen zijn

- laag aantal witte bloedcellen (*lymfopenie, leukopenie*) in het bloed. Een vermindering van het aantal witte bloedcellen kan betekenen dat uw lichaam minder goed in staat is om een infectie te bestrijden. Als u een ernstige infectie heeft (zoals longontsteking), moet u dit onmiddellijk met uw arts bespreken
- proteïnen (*albumine*) in de urine
- toename van het aantal leverenzymen (*ALAT, ASAT*) in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen

Kunnen voorkomen bij *maximaal 1 op de 100 personen*:

- Allergische reacties (*overgevoeligheid*)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- leverontsteking en stijging in leverenzymgehalten (*ALAT of ASAT in combinatie met bilirubine*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts of apotheker**. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is dimethylfumaraat.

Tecfidera 120 mg: Elke capsule bevat 120 mg dimethylfumaraat.

Tecfidera 240 mg: Elke capsule bevat 240 mg dimethylfumaraat.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, talk, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, triethylcitraat, methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeer (1:1), methacrylzuur – ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%, simethicone, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, gelatine, titaniumdioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), geel ijzeroxide (E172), schellak, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Tecfidera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tecfidera 120 mg maagsapresistente capsules, hard, zijn groen-wit, bedrukt met ‘BG-12 120 mg’ en verkrijgbaar in doosjes van 14 capsules.

Tecfidera 240 mg maagsapresistente capsules, hard, zijn groen, bedrukt met ‘BG-12 240 mg’ en verkrijgbaar in doosjes van 56 of 168 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvija
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.