

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate).

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα (dimethyl fumarate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Πράσινα και άσπρα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg», που περιέχουν μικροδισκία.

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Πράσινα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια, μεγέθους 0, με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg», που περιέχουν μικροδισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tecfidera ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 13 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Tecfidera με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες του Tecfidera υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω.

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από του στόματος.

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των μικροδισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υποψία προϋούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις

Νεφρική λειτουργία

Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά

από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική λειτουργία

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης ($\geq 2 \times$ ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι ημέρες, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό [(π.χ. αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λεμφοκύτταρα

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera μπορεί να εκδηλώσουν λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων.

Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$).

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες.

Στους ασθενείς με λεμφοπενία συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου για PML, αυξημένη επαγρύπνηση ως εξής:

- Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$) που επιμένει για περισσότερους από 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μέτριες μειώσεις του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $< 0,8 \times 10^9/l$ που παραμένουν για περισσότερους από 6 μήνες, η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με Tecfidera θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.
- Σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN), όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των απόλυτων αριθμών λεμφοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν περαιτέρω τον μεμονωμένο κίνδυνο για PML (βλ. υποπαράγραφο σχετικά με την PML παρακάτω).

Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Tecfidera μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Έχει αναφερθεί PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML

είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία.

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος επί εδάφους λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από το LLN). Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία.

Οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο PML επί εδάφους λεμφοπενίας είναι:

- η διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή.
- οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και
- η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς τους για να προσδιορίσουν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει αυτό, εάν τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι τυπικά ΠΣ ή πιθανώς υποδηλώνουν PML.

Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού DNA του JCV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μέσω της μεθοδολογίας της ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη εγρήγορση ως προς τα συμπτώματα που υποδηλώνουν PML τα οποία μπορεί να περάσουν απαρατήρητα από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευούνται να ενημερώνουν τον σύντροφο ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται.

Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JC. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JC.

Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, το Tecfidera πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecfidera κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικές της νόσου σε Tecfidera. Η συμβολή προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι πιθανή.

Περιστατικά PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, για την οποία η PML αποτελεί τεκμηριωμένο κίνδυνο. Οι ιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι περιστατικά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της ναταλιζουμάμπης ενδέχεται να μην συνοδεύονται από λεμφοπενία.

Επιπλέον, η πλειονότητα των επιβεβαιωμένων περιστατικών PML με το Tecfidera εμφανίστηκε σε ασθενείς με προηγούμενη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Tecfidera, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω).

Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Ερυθρίαση

Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν Tecfidera παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης.

Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν απειλητικές για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tecfidera μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, υποξία, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόπτουν το Tecfidera και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων του Tecfidera (βλ. παράγραφο 5.1), εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να

εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με Tecfidera και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tecfidera θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Tecfidera μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(εων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $< 0,8 \times 10^9/l$ ή $< 0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαράγραφο PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά έρπητα ζωστήρα με το Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειονότητά τους, τα περιστατικά αυτά ήταν μη σοβαρά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο διάχυτος έρπης ζωστήρας, ο οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, ο ωτικός έρπης ζωστήρας, ο έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από έρπητα ζωστήρα και η μηνιγγομυελίτιδα από έρπητα ζωστήρα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, ειδικά στην περίπτωση που αναφέρεται συνυπάρχουσα λεμφοπενία. Σε περίπτωση εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίωσης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρόωμη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομαλάκυνσης, καθώς το σύνδρομο είναι συνήθως αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία (με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα), υπεραμινοξουρία και φωσφατουρία (πιθανώς συνυπάρχουσα με υποφωσφαταιμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολουρία, η πολυδιψία και η εγγύς μυϊκή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκύψουν υποφωσφαταιμική οστεομαλάκυνση με μη εντοπισμένο οστικό πόνο, αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση ασαφών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργηθούν οι κατάλληλες εξετάσεις.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές θεραπείες, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή θεραπείες με κορτικοστεροειδή

Το Tecfidera δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την

πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων.

Εμβόλια

Η συγχρόνηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με ΥΔΠΣ, οι ασθενείς υπό αγωγή με Tecfidera 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n = 38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n = 33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγοτιδόκοκκου οροομάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίτη ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού.

Άλλα παράγωγα του φουμαρικού οξέος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών).

Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δέσμησης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (του βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες.

Επιδράσεις άλλων ουσιών στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με το Tecfidera ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από το Tecfidera, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του Tecfidera. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Tecfidera σε ασθενείς με ΥΔΠΣ. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.4 Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις).

Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του Tecfidera, καθώς το οινόπνευμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε άλλες ουσίες

In vitro μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του Tecfidera και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση του Tecfidera με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του Tecfidera στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης κύησης μεταξύ 300-1.000), με βάση ένα μητρώο κύησης και τις αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στο μητρώο κύησης του Tecfidera, καταγράφηκαν 289 προοπτικά συλλεχθείσες εκβάσεις κύησης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που είχαν εκτεθεί στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν 4,6 εβδομάδες κύησης με περιορισμένη έκθεση μετά την έκτη εβδομάδα κύησης (44 εκβάσεις κύησης). Η έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα κατά τη διάρκεια τόσο πρώιμων σταδίων της κύησης καταδεικνύει τη μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος της πιο μακροχρόνιας έκθεσης στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή της έκθεσης σε πιο όψιμα στάδια της κύησης δεν είναι γνωστός.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Tecfidera κατά τη διάρκεια της κύησης. Το Tecfidera θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Tecfidera, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecfidera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ερυθρίαση (35%) και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δηλαδή διάρροια (14%), ναυτία (12%), κοιλιακό άλγος (10%), άλγος άνω κοιλιακής χώρας (10%)). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβλήματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβλήματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Tecfidera. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας είναι η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (4%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3, έχουν συνολικά λάβει Tecfidera 2.513 ασθενείς για χρονικές περιόδους έως και 12 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 11.318 ανθρωπο-έτη. Συνολικά 1.169 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 5 έτη και 426 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Tecfidera για τουλάχιστον 10 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστές
	Έρπης ζωστήρας	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Μη γνωστές
	Δύσπνοια	Μη γνωστές
	Υποξία	Μη γνωστές
	Υπόταση	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινόρροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίαση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμπτώματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό,

παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecfidera. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβλήματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές < 3 φορές το ULN. Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν < 1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά > 2 φορές το ULN) μετά από τη χορήγηση του Tecfidera, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς (> 98%) είχαν φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με Tecfidera, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή έναρξης. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$ σε < 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,2 \times 10^9/l$ σε 1 ασθενή ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με Tecfidera και σε κανέναν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera είχαν λεμφοπενία (οριζόμενη στις συγκεκριμένες μελέτες ως $< 0,91 \times 10^9/l$). Ήπια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,8 \times 10^9/l$ έως $< 0,91 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών, μέτρια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $< 0,8 \times 10^9/l$) που επέμενε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών, σοβαρή λεμφοπενία (αριθμοί $< 0,5 \times 10^9/l$) που επέμενε για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών. Στην ομάδα με τη σοβαρή λεμφοπενία, ο

αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε $< 0,5 \times 10^9/l$ με τη συνέχιση της θεραπείας.

Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά την εβδομάδα 48 της θεραπείας με Tecfidera ($n = 185$), παρουσιάστηκε μέτρια (αριθμός $\geq 0,2 \times 10^9/l$ έως $< 0,4 \times 10^9/l$) ή σοβαρή ($< 0,2 \times 10^9/l$) μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ παρουσιάστηκε πιο συχνή μείωση των CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 59% των ασθενών με τιμές $< 0,2 \times 10^9/l$ και στο 25% των ασθενών με αριθμό $< 0,1 \times 10^9/l$. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με Tecfidera με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το LLN παρακολουθούνταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN (βλ. παράγραφο 5.1).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Έχουν αναφερθεί με το Tecfidera περιστατικά λοιμώξεων από τον ιό John Cunningham (JCV) που προκάλεσαν PML (βλ. παράγραφο 4.4). Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Σε μία από τις κλινικές δοκιμές, 1 ασθενής που λάμβανε Tecfidera εκδήλωσε PML επί εδάφους παρατεταμένης σοβαρής λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων κυρίως $< 0,5 \times 10^9/l$ για 3,5 έτη), με θανατηφόρα έκβαση. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η PML εκδηλώθηκε επίσης παρουσία μέτριας και ήπιας λεμφοπενίας ($> 0,5 \times 10^9/l$ έως $< LLN$, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου).

Σε αρκετές περιπτώσεις PML με καθορισμένες υποομάδες T λεμφοκυττάρων κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της PML, ο αριθμός των CD8+ T λεμφοκυττάρων διαπιστώθηκε ότι ήταν μειωμένος έως $< 0,1 \times 10^9/l$, ενώ οι μειώσεις του αριθμού CD4+ T λεμφοκυττάρων διέφεραν (κυμαίνονταν από $< 0,05$ έως $0,5 \times 10^9/l$) και συσχετιζόνταν σε μεγαλύτερο βαθμό με τη συνολική βαρύτητα της λεμφοπενίας ($< 0,5 \times 10^9/l$ έως $< LLN$). Συνεπώς, η αναλογία CD4+/CD8+ αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς.

Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με το Tecfidera. Ωστόσο, έχει εμφανιστεί PML και σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία. Επιπλέον, η πλειονότητα των περιστατικών PML μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών.

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με το Tecfidera. Στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, στην οποία 1.736 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έλαβαν θεραπεία, περίπου το 5% των ασθενών εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα, από τα οποία το 42% ήταν ήπια, το 55% ήταν μέτριας βαρύτητας και το 3% ήταν βαριάς μορφής. Ο χρόνος έως την εκδήλωση από την πρώτη δόση του Tecfidera κυμαινόταν από περίπου 3 μήνες έως 10 έτη. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν σοβαρά συμβάντα, τα οποία υποχώρησαν όλα. Τα περισσότερα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκδήλωσαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων υψηλότερους από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Σε μια πλειονότητα ατόμων τα οποία είχαν ταυτόχρονα αριθμούς λεμφοκυττάρων μικρότερους από το LLN, η λεμφοπενία αξιολογήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, τα περισσότερα περιστατικά λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά και υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $< 0,8 \times 10^9/l$) ή σοβαρή ($< 0,5 \times 10^9/l$ έως $0,2 \times 10^9/l$) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera (45%) σε σύγκριση με τους

ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές.

Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Tecfidera σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων.

Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφύλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή 96 εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς με ΥΔΠΣ (n = 7 ηλικίας 10 έως κάτω των 13 ετών και n = 71 ηλικίας 13 έως κάτω των 18 ετών) έλαβαν θεραπεία με 120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας. Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς.

Ο σχεδιασμός της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής ήταν διαφορετικός από εκείνον των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών για ενήλικες. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής στις αριθμητικές διαφορές των ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ του παιδιατρικού και του ενήλικου πληθυσμού. Διαταραχές του γαστρεντερικού καθώς και διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα της κεφαλαλγίας και της δυσμηνόρροιας αναφέρθηκαν πιο συχνά ($\geq 10\%$) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό. Αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς με τα ακόλουθα ποσοστά:

- Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 36% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.
- Διαταραχές του γαστρεντερικού αναφέρθηκαν στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 31% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το Tecfidera κοιλιακό άλγος και έμετος.
- Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου αναφέρθηκαν στο 32% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 11% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το Tecfidera άλγος στοματοφάρυγγα και βήχας.
- Δυσμηνόρροια αναφέρθηκε στο 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Tecfidera έναντι 7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.

Σε μια μικρή, ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, n = 22), που ακολουθήθηκε από μια μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (240 mg δύο φορές την ημέρα, n = 20), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με το Tecfidera. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Tecfidera. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του Tecfidera ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX07

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ασκεί τις θεραπευτικές του δράσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η φαρμακοδυναμική απόκριση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα μεσολαβείται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα Nrf2 [Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)]. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει μέσω ανιούσας ρύθμισης τα αντιοξειδωτικά γονίδια που εξαρτώνται από τον Nrf2 των ασθενών (π.χ. αφυδρογονάση NAD(P)H, κινίνη 1, [NQO1]).

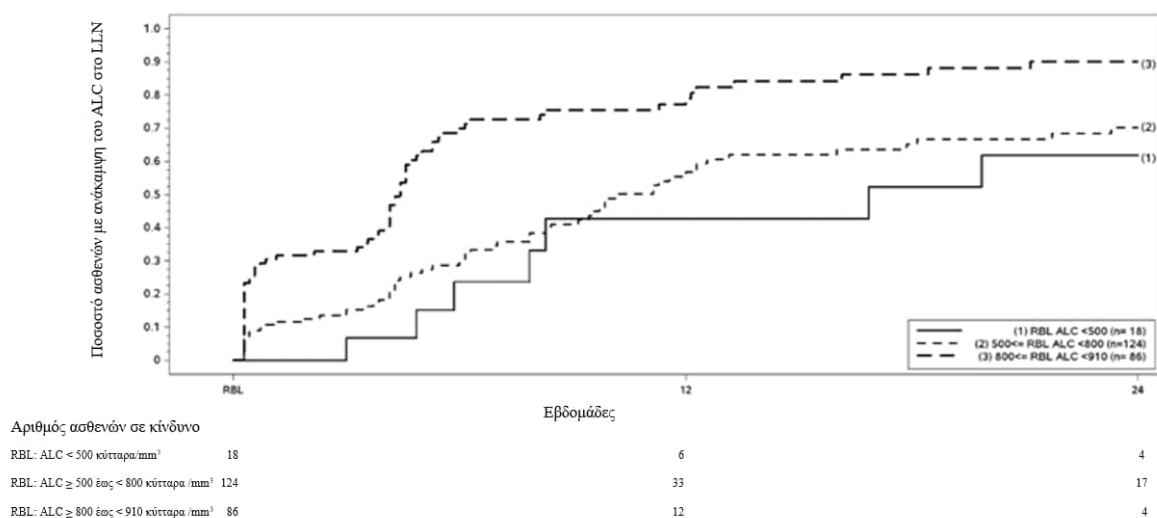
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας παρουσίασε αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Σε προκλινικά μοντέλα, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας, ο κύριος μεταβολίτης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, μείωσαν σημαντικά την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών ως ανταπόκριση στα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ψωρίαση, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας επηρέασε τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω κατιούσας ρύθμισης των προφίλ των προφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H1 , T_H17) και προδιέθεσε σε παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H2). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας κατέδειξε θεραπευτική δράση σε πολλαπλά μοντέλα φλεγμονωδών και νευροφλεγμονωδών τραυματισμών. Σε μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (DEFINE, CONFIRM και ENDORSE), κατά τη θεραπεία με Tecfidera, οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων μειώθηκαν, κατά μέσο όρο περίπου κατά 30% από την αρχική τους τιμή, στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN, $0,9 \times 10^9/l$) παρακολουθούνταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN.

Το σχήμα 1 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που εκτιμήθηκε ότι έφτασαν το LLN, με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier, χωρίς παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία. Ως τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL) ορίστηκε ο τελευταίος ALC κατά τη θεραπεία, πριν τη διακοπή της θεραπείας. Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ανέκαμψαν στο LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24, οι οποίοι είχαν ήπια, μέτρια ή σοβαρή λεμφοπενία στην RBL, παρατίθεται στον Πίνακα 1, τον Πίνακα 2 και τον Πίνακα 3 με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% κατά σημείο. Το τυπικό σφάλμα του Kaplan-Meier εκτιμητή της συνάρτησης επιβίωσης έχει υπολογιστεί με τον τύπο του Greenwood.

Σχήμα 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών με ανάκαμψη στο $\geq$ LLN 910 κύτταρα/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) από την τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL)



Σημείωση: Τα 500 κύτταρα/mm³, τα 800 κύτταρα/mm³ και τα 910 κύτταρα/mm³ αντιστοιχούν σε $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ και $0,9 \times 10^9/l$ αντίστοιχα.

Πίνακας 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, ήπια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με ήπια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=86	Εβδομάδα 12 N=12	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Ασθενείς με ALC < $0,9 \times 10^9/l$ και $\geq 0,8 \times 10^9/l$ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 2: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, μέτρια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με μέτρια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=124	Εβδομάδα 12 N=33	Εβδομάδα 24 N=17
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Ασθενείς με ALC < $0,8 \times 10^9/l$ και $\geq 0,5 \times 10^9/l$ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 3: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, σοβαρή λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με σοβαρή λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=18	Εβδομάδα 12 N=6	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Ασθενείς με ALC < $0,5 \times 10^9/l$ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες, διάρκειας 2 ετών, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (DEFINE με 1.234 ασθενείς και CONFIRM με 1.417 ασθενείς) σε ασθενείς με ΥΔΠΣ. Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϊούσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 4) και η ασφάλεια καταδείχθηκαν σε ασθενείς με βαθμολογίες στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (expanded disability status scale, EDSS) που κυμαίνονταν από 0 έως και 5, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την τυχαιοποίηση ή στις 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση είχαν MRI εγκεφάλου που καταδείκνυε τουλάχιστον μία Gd προσλαμβάνουσα βλάβη (Gd+). Η Μελέτη CONFIRM περιλάμβανε τυφλή αξιολόγηση (δηλαδή ο ιατρός/ο ερευνητής ο οποίος αξιολογούσε την ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης δεν γνώριζε τη θεραπεία) του συγκριτικού φαρμάκου αναφοράς της οξικής γλατιραμέρης.

Στη Μελέτη DEFINE, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 39 έτη, διάρκεια νόσου 7,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,0. Επιπλέον, 16% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 28% είχε ≥ 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 42% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 36% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 1,4).

Στη Μελέτη CONFIRM, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,5. Επιπλέον, 17% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 32% είχε ≥ 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 30% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 45% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 2,4).

Σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Tecfidera είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική μείωση στο κύριο τελικό σημείο της μελέτης DEFINE, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι υποτροπίασαν στα 2 έτη, καθώς και στο κύριο τελικό σημείο της μελέτης CONFIRM, δηλαδή το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) στα 2 έτη.

Πίνακας 4: Κλινικά τελικά σημεία και τελικά σημεία MRI για τις μελέτες DEFINE και CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλατιραμέρη
Κλινικά τελικά σημεία^a					
Αρ. ασθενών	408	410	363	359	350
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Αναλογία ποσοστού (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Ποσοστό με υποτροπή	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλατιραμέρ η
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 12 εβδομάδων	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 24 εβδομάδων	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Τελικά σημεία μαγνητικής τομογραφίας^β					
Αρ. ασθενών	165	152	144	147	161
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 σε διάστημα 2 ετών	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός βλαβών Gd στα 2 έτη	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων υπόπυκνων βλαβών T1 σε διάστημα 2 ετών	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^αΌλες οι αναλύσεις των κλινικών τελικών σημείων ήταν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας.

^βΗ ανάλυση μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας

*Τιμή p < 0,05, **τιμή p < 0,01, ***τιμή p < 0,0001, [#]μη στατιστικά σημαντική

Σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης 8 ετών (ENDORSE), εντάχθηκαν 1.736 επιλέξιμοι ασθενείς με RRMS από τις βασικές μελέτες (DEFINE και CONFIRM). Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας του Tecfidera σε ασθενείς με RRMS. Από τους 1.736 ασθενείς, περίπου οι μισοί (909, 52%) λάμβαναν θεραπεία για 6 έτη ή περισσότερο. Οι 501 ασθενείς λάμβαναν συνεχή θεραπεία με Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες και 249 ασθενείς, που είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, λάμβαναν θεραπεία με 240 mg δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ENDORSE. Οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχόμενη θεραπεία δύο φορές την ημέρα έλαβαν θεραπεία για έως 12 έτη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης ENDORSE, οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με Tecfidera 240 mg δύο φορές την ημέρα δεν παρουσίασαν υποτροπή. Για τους ασθενείς υπό συνεχόμενη θεραπεία δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες, το προσαρμοσμένο ARR ήταν 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM και 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) στη μελέτη ENDORSE. Για τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο, το

προσαρμοσμένο ARR μειώθηκε από 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM σε 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190) στη μελέτη ENDORSE.

Στη μελέτη ENDORSE, η πλειονότητα των ασθενών (> 75%) δεν είχαν επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας (μετρούμενη ως επιδείνωση αναπηρίας διατηρούμενη για 6 μήνες). Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα και από τις τρεις μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει Tecfidera είχαν σταθερά και χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένης επιδείνωσης αναπηρίας με ελαφρά αύξηση στις μέσες βαθμολογίες της κλίμακας EDSS στη μελέτη ENDORSE. Οι αξιολογήσεις της MRI (έως το έτος 6, συμπεριλαμβανομένων 752 ασθενών που είχαν στο παρελθόν συμπεριληφθεί στην κοόρτη MRI των μελετών DEFINE και CONFIRM) έδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) δεν είχαν Gd προσλαμβάνουσες βλάβες. Κατά τα 6 έτη, ο ετήσιος προσαρμοσμένος μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 και νέων βλαβών T1 παρέμεινε χαμηλός.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου

Στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, σε μια υποομάδα ασθενών με υψηλή δραστηριότητα της νόσου, παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπείας στις υποτροπές, ενώ η επίδραση στην επιδείνωση της αναπηρίας που παραμένει για 3 μήνες δεν τεκμηριώθηκε σαφώς. Λόγω του σχεδιασμού των μελετών, η υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως εξής:

- Ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες, σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (n = 42 στη μελέτη DEFINE, n = 51 στη μελέτη CONFIRM) ή
- Ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας (τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) με ιντερφερόνη βήτα, παρουσίασαν τουλάχιστον 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος ενόσω λάμβαναν θεραπεία και είχαν τουλάχιστον 9 υπέρπυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία κρανίου ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη ή οι ασθενείς είχαν αμετάβλητο ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών στο προηγούμενο έτος, σε σύγκριση με τα προηγούμενα 2 έτη (n = 177 στη μελέτη DEFINE, n = 141 στη μελέτη CONFIRM).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecfidera στην παιδιατρική ΥΔΠΣ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη βήτα-1α) μελέτη παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 10 έως κάτω των 18 ετών. Εκατόν πενήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε φουμαρικό διμεθυλεστέρα (240 mg δύο φορές την ημέρα από του στόματος) είτε ιντερφερόνη βήτα-1α (30 μg ενδομυϊκά μία φορά την εβδομάδα) για 96 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς νέες ή πρόσφατα διευρυμένες υπέρπυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν ο αριθμός των νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Παρατίθενται περιγραφικά στατιστικά στοιχεία καθώς δεν είχε προσχεδιαστεί επιβεβαιωτική υπόθεση για το κύριο τελικό σημείο.

Το ποσοστό των ασθενών στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) που δεν είχε νέες ή πρόσφατα διευρυμένες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία την εβδομάδα 96 σε σχέση με τις τιμές αναφοράς ήταν 12,8% για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα έναντι 2,8% στην ομάδα της ιντερφερόνης βήτα-1α. Ο μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 την εβδομάδα 96 σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, προσαρμοσμένος για τον αριθμό αναφοράς των βλαβών T2 και την ηλικία (πληθυσμός ITT εξαιρουμένων των ασθενών χωρίς μετρήσιμες μαγνητικής τομογραφίας), ήταν 12,4 για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και 32,6 για την ιντερφερόνη βήτα-1α.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης ανοιχτής επισήμανσης 96 εβδομάδων, η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν 34% στην ομάδα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και 48% στην ομάδα της ιντερφερόνης βήτα-1α.

Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 13 έως κάτω των 18 ετών) που έλαβαν Tecfidera ήταν ποιοτικά συνεπές με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο από του στόματος χορηγούμενος φουμαρικός διμεθυλεστέρας υφίσταται ταχεία προσυστηματική υδρόλυση από τις εστεράσες και μετατρέπεται στον κύριο μεταβολίτη του, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, ο οποίος είναι επίσης δραστικός. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν είναι ποσοτικά προσδιορίσιμος στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση του Tecfidera. Επομένως, όλες οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις που σχετίζονται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα πραγματοποιήθηκαν με τις συγκεντρώσεις του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στο πλάσμα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η T_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι 2 έως 2,5 ώρες. Καθώς τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera περιέχουν μικροδισκία, τα οποία προστατεύονται από εντερική επικάλυψη, η απορρόφηση δεν ξεκινά πριν από την απομάκρυνσή τους από το στομάχι (γενικά σε λιγότερο από 1 ώρα). Μετά από χορήγηση 240 mg δύο φορές τη μέρα με φαγητό, η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 1,72 mg/l και η συνολική έκθεση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (*area under the curve*, AUC) ήταν 8,02 h.mg/l σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Συνολικά, η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν σχεδόν αναλογικά σε σχέση με τη δόση, στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε (120 mg έως 360 mg). Σε μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, χορηγήθηκαν δόσεις των δυο 240 mg με διαφορά 4 ωρών στο πλαίσιο ενός δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστη συσσώρευση της έκθεσης, αποδίδοντας μια αύξηση της διάμεσης C_{max} κατά 12% σε σύγκριση με τη δοσολογία δύο φορές ημερησίως (1,72 mg/l για τη δοσολογία δύο φορές την ημέρα έναντι 1,93 mg/l για τη δοσολογία τρεις φορές την ημέρα) χωρίς επιπτώσεις για την ασφάλεια.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Ωστόσο, το Tecfidera θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα όσον αφορά την ερυθρίαση ή τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά τη χορήγηση από του στόματος 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα κυμαίνεται μεταξύ 60 L και 90 L. Η δέσμευση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα από πρωτεΐνες στο πλάσμα κυμαίνεται, γενικά, μεταξύ 27% και 40%.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς, με λιγότερο από το 0,1% της δόσης να απεκκρίνεται ως αμετάβλητος φουμαρικός διμεθυλεστέρας στα ούρα. Αρχικά μεταβολίζεται από εστεράσες, με ταυτόχρονη παρουσία στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αίμα και τους ιστούς, προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Μία μελέτη εφάπαξ δόσης 240 mg ^{14}C -φουμαρικού διμεθυλεστέρα ταυτοποίησε τη γλυκόζη ως τον κύριο μεταβολίτη στα πλάσμα του ανθρώπου. Στους υπόλοιπους μεταβολίτες που υπήρχαν στην κυκλοφορία συγκαταλέγονται το φουμαρικό οξύ, το κιτρικό οξύ και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας. Ο καταβολικός μεταβολισμός του φουμαρικού οξέος πραγματοποιείται μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, με την εκπνοή CO_2 να αποτελεί την κύρια οδό αποβολής.

Αποβολή

Η εκπνοή CO₂ αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί στο 60% της δόσης. Η αποβολή από τους νεφρούς και τα κόπρανα αποτελούν δευτερεύουσες οδούς αποβολής, οι οποίες αντιστοιχούν στο 15,5% και 0,9% της δόσης, αντίστοιχα.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι μικρός (περίπου 1 ώρα), ενώ δεν ανευρίσκεται φουμαρικός μονομεθυλεστέρας στην κυκλοφορία μετά από 24 ώρες, στην πλειονότητα των ανθρώπων. Δεν παρατηρείται συσσώρευση φουμαρικού διμεθυλεστέρα ή φουμαρικού μονομεθυλεστέρα με πολλαπλές δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα στο σχήμα θεραπείας.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα αυξάνει σχεδόν αναλογικά της δόσης σε εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, στο εύρος δόσεων από 120 mg έως 360 mg που μελετήθηκε.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Βάσει των αποτελεσμάτων της ανάλυσης διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA), το σωματικό βάρος αποτελεί την κύρια συμμεταβλητή της έκθεσης (βάσει C_{max} και AUC) σε ασθενείς με ΥΔΠΣ, αλλά δεν επηρέασε τις μετρήσεις της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Το φύλο και η ηλικία δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας 65 και άνω δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η νεφρική οδός αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 16% της χορηγούμενης δόσης, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας μεταβολίζονται από εστεράσες, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του CYP450, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ των 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 13 έως 17 ετών (n = 21). Η φαρμακοκινητική του Tecfidera σε αυτούς τους εφήβους ασθενείς ήταν συνεπής με αυτή που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς (C_{max}: 2,00±1,29 mg/l, AUC_{0-12hr}: 3,62±1,16 h.mg/l, που αντιστοιχεί σε μια συνολική ημερήσια AUC της τάξης των 7,24 h.mg/l).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις παρακάτω ενότητες «Τοξικολογία» και «Αναπαραγωγική τοξικότητα» δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης.

Γονοτοξικότητα

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας ήταν αρνητικοί σε μια σειρά *in vitro* δοκιμασιών (Ames, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών). Ο φουμαρικός

διμεθυλεστέρας ήταν αρνητικός στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα έως και 2 έτη σε ποντίκια και αρουραίους. Χορηγήθηκε φουμαρικός διμεθυλεστέρας από του στόματος σε δόσεις 25, 75, 200 και 400 mg/kg/ημέρα σε ποντίκια και σε δόσεις 25, 50, 100 και 150 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους.

Σε ποντίκια, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων αυξήθηκε στη δόση των 75 mg/kg/ημέρα, σε ισοδύναμη έκθεση (AUC) με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων και του αδενώματος των κυττάρων Leydig αυξήθηκε στη δόση των 100 mg/kg/ημέρα, σε έκθεση περίπου 2 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η επίπτωση του θηλώματος του πλακώδους επιθηλίου και του καρκινώματος του μη αδενικού τμήματος του στομάχου (προστόμαχος) αυξήθηκε στα ποντίκια σε ισοδύναμη έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο και στους αρουραίους αυξήθηκε σε έκθεση χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (βάσει της AUC). Δεν υπάρχει αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστομάχου των τρωκτικών.

Τοξικολογία

Πραγματοποιήθηκαν μη κλινικές μελέτες σε τρωκτικά, κουνέλια και πιθήκους με εναιώρημα φουμαρικού διμεθυλεστέρα (φουμαρικός διμεθυλεστέρας σε 0,8% υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης) που χορηγήθηκε με στοματικό καθετήρα. Η μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε σκύλους πραγματοποιήθηκε με από του στόματος χορήγηση του καψακίου φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Παρατηρήθηκαν νεφρικές αλλαγές μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Σε όλα τα είδη παρατηρήθηκε αναγέννηση του επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων, η οποία είναι ενδεικτική βλάβης. Παρατηρήθηκε υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων σε αρουραίους κατά τη χορήγηση δόσης εφ' όρου ζωής (μελέτη διάρκειας 2 ετών). Σε σκύλους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 11 μήνες, το υπολογισθέν όριο για την ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκε σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Σε πιθήκους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 12 μήνες, παρατηρήθηκε νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε δόση 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Διάμεση ίνωση και ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκαν σε δόση 6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Στους όρχεις αρουραίων και σκύλων, παρατηρήθηκε εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματοφόρων σωληναρίων. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στους αρουραίους σε δόση περίπου ίση με τη συνιστώμενη δόση και στους σκύλους σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση (βάσει της AUC). Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Τα ευρήματα στον προστόμαχο ποντικών και αρουραίων αποτελούνταν από υπερπλασία και υπερκεράτωση του πλακώδους επιθηλίου, φλεγμονή, καθώς και θήλωμα του πλακώδους επιθηλίου και καρκίνωμα σε μελέτες διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών. Δεν υπάρχει αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστομάχου των ποντικών και των αρουραίων.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις 75, 250 και 375 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ατόμων έως και την υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, καθώς και μέχρι την Ημέρα 7 της κύησης, προκάλεσε μείωση του αριθμού των σταδίων του οίστρου ανά 14 ημέρες και αύξησε τον αριθμό των ζώων με παρατεταμένο δίοιστρο στην υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (11 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επηρέασαν τη γονιμότητα ή τον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων που δημιουργήθηκαν.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τη μεμβράνη του πλακούντα στο εμβρυϊκό αίμα αρουαίων και κουνελιών, με αναλογίες συγκεντρώσεων στο πλάσμα του εμβρύου προς το πλάσμα της μητέρας από 0,48 έως 0,64 και 0,1, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε οποιαδήποτε δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρουραίους ή κουνέλια. Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντες αρουραίους κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC, καθώς και χαμηλό βάρος εμβρύου και καθυστέρηση της οστεοποίησης (μετατάρσια και φάλαγγες των πίσω άκρων) σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Το χαμηλότερο βάρος του εμβρύου και η καθυστερημένη οστεοποίηση θεωρήθηκαν επακόλουθα της τοξικότητας για τη μητέρα (μειωμένο σωματικό βάρος και κατανάλωση τροφής).

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντα κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας σε δόση 7 φορές υψηλότερη της συνιστώμενης δόσης και αύξηση των αποβολών σε δόση 16 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας προκάλεσε χαμηλότερο σωματικό βάρος στην F1 γενιά, καθώς και καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά της F1 γενιάς, σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα της F1 γενιάς. Το χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων θεωρήθηκε επακόλουθο της τοξικότητας στη μητέρα.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Δύο μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους με καθημερινή από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από την ημέρα μετά τη γέννηση (PND) 28 έως την PND 90-93 (ηλικία αντίστοιχη με περίπου τα 3 έτη και άνω στον άνθρωπο) φανέρωσαν παρόμοιες τοξικότητες οργάνων-στόχων στους νεφρούς και τον προστόμαχο με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα. Στην πρώτη μελέτη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν επηρέασε την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική κατάσταση ή τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών έως την υψηλότερη δόση των 140 mg/kg/ημέρα (περίπου 4,6 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει περιορισμένων δεδομένων της AUC σε παιδιατρικούς ασθενείς). Ομοίως, στη δεύτερη μελέτη, σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα αναπαραγωγικά και επικουρικά όργανα των αρσενικών έως την υψηλότερη δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα των 375 mg/kg/ημέρα (περίπου 15 φορές την εικαζόμενη AUC στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση). Ωστόσο, σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους υπήρχε εμφανής μειωμένη περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα των οστών και μειωμένη οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό και τους οσφυϊκούς σπονδύλους. Μεταβολές στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκαν σε νεαρούς αρουραίους και μετά την από του στόματος χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης, ενός άλλου φουμαρικού εστέρα που μεταβολίζεται *in vivo* στον ίδιο ενεργό μεταβολίτη, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα. Το NOAEL για τις μεταβολές στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε νεαρούς αρουραίους είναι περίπου 1,5 φορές την πιθανολογούμενη AUC στη

συνιστώμενη παιδιατρική δόση. Η σχέση των επιδράσεων στα οστά στο χαμηλότερο σωματικό βάρος είναι πιθανή, ωστόσο η συμμετοχή μιας άμεσης επίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα οστικά ευρήματα είναι περιορισμένης σημασίας για τους ενήλικες ασθενείς. Η σημασία για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου (μικροδισκία με εντερική επικάλυψη)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Τάλκης
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο
Κιτρικός τριαθυλεστέρας
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), σε διασπορά 30%
Σιμεθικόνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Πολυσορβικό 80

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Λαμπρό Κυανό FCF (E133)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Εκτύπωση καψακίου (μαύρο μελάνι)

Κόμμεα λάκκας
Υδροξείδιο του καλίου
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου PVC/PE/PVDC-PVC.

240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

56 ή 168 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου PVC/PE/PVDC-PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/837/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tecfidera 120 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΘΕΡΜΟΚΟΛΛΗΜΕΝΗ ΚΑΡΤΕΛΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρωί
Βράδυ
Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Ο ήλιος ως σύμβολο

Το φεγγάρι ως σύμβολο

14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Χρήση από του στόματος

Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
168 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tecfidera 240 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΘΕΡΜΟΚΟΛΛΗΜΕΝΗ ΚΑΡΤΕΛΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρωί
Βράδυ
Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

*Ο ήλιος ως σύμβολο
Το φεγγάρι ως σύμβολο*

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tecfidera 120 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Tecfidera 240 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

φουμαρικός διμεθυλεστέρας (dimethyl fumarate)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecfidera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecfidera
3. Πώς να πάρετε το Tecfidera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecfidera
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tecfidera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tecfidera

Το Tecfidera είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία **φουμαρικό διμεθυλεστέρα**.

Ποια είναι η χρήση του Tecfidera

Το Tecfidera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω.

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια μακροχρόνια πάθηση που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια (υποτροπές) συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση, αίσθημα αστάθειας και οπτικές δυσκολίες (π.χ. θامπή ή διπλή όραση). Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να εξαφανιστούν πλήρως όταν περάσει η υποτροπή, αλλά ορισμένα προβλήματα ενδέχεται να παραμείνουν.

Πώς δρα το Tecfidera

Το Tecfidera φαίνεται ότι δρα εμποδίζοντας το αμυντικό σύστημα του οργανισμού σας από το να βλάπτει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό σας. Αυτό μπορεί επίσης να βοηθήσει στην καθυστέρηση μελλοντικής επιδείνωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecfidera

Μην πάρετε το Tecfidera

- σε περίπτωση αλλεργίας στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν υπάρχει υποψία ότι πάσχετε από μια σπάνια εγκεφαλική λοίμωξη που λέγεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ή εάν έχει επιβεβαιωθεί PML.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Tecfidera μπορεί να επηρεάσει τον **αριθμό των λευκοκυττάρων** σας, τους **νεφρούς** και το **ήπαρ** σας. Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε Tecfidera, ο γιατρός σας θα σας κάνει μια εξέταση αίματος για να μετρήσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας και θα ελέγξει εάν λειτουργούν καλά οι νεφροί και το ήπαρ σας. Ο γιατρός σας θα σας κάνει περιοδικά αυτές τις εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο πρόσθετων εξετάσεων ή διακοπής της θεραπείας σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Tecfidera εάν έχετε:

- σοβαρή **νεφρική** νόσο
- σοβαρή **ηπατική** νόσο
- νόσο του **στομάχου** ή του **εντέρου**
- σοβαρή **λοίμωξη** (όπως πνευμονία)

Μπορεί να εκδηλωθεί έρπης ζωστήρας με τη θεραπεία με Tecfidera. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν προκύψει σοβαρές επιπλοκές. **Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας** αμέσως, εάν υποπτεύεστε ότι έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα έρπητα ζωστήρα.

Εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ από την οποία πάσχετε χειροτερεύει (π.χ. αδυναμία ή αλλαγές στην όραση) ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, επειδή αυτά μπορεί να είναι τα συμπτώματα μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται PML. Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επιφέρει σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

Έχει αναφερθεί μια σπάνια αλλά σοβαρή νεφρική διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi με τη χρήση ενός φαρμάκου που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα, σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης (μιας δερματικής ασθένειας). Εάν παρατηρήσετε ότι αποβάλλετε μεγαλύτερη ποσότητα ούρων, διψάτε περισσότερο και πίνετε περισσότερα υγρά από ό,τι συνήθως, εάν αισθάνεστε τους μυς σας πιο αδύναμους, εάν σπάσετε κάποιο οστό ή απλά πονάτε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tecfidera

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικά:

- φάρμακα που περιέχουν **εστέρες φουμαρικού οξέος** (φουμαρικά) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ψωρίασης,
- **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας** συμπεριλαμβανομένων **χημειοθεραπειών, ανοσοκατασταλτικών ή άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης,**
- **φάρμακα που επηρεάζουν τους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιβιοτικών (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων), δισκίων διούρησης (διουρητικά), ορισμένων**

- **τύπων παυσίπονων** (όπως ιβουπροφαίνη και άλλα παρόμοια αντιφλεγμονώδη, καθώς και φάρμακα που έχουν αγοραστεί χωρίς ιατρική συνταγή) και φαρμάκων που περιέχουν **λίθιο**, η λήψη του Tecfidera με ορισμένους τύπους εμβολίων (*εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς*) ενδέχεται να σας προκαλέσει λοίμωξη και, συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με το εάν θα πρέπει να χορηγηθούν άλλοι τύποι εμβολίων (*μη ζώντα εμβόλια*).

Το Tecfidera με οινοπνευματώδη

Η μεγαλύτερη από μίας μικρής ποσότητας (περισσότερο από 50 ml) κατανάλωση ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο, π.χ. αποστάγματα), θα πρέπει να αποφεύγεται για διάστημα μίας ώρας από τη λήψη του Tecfidera, καθώς τα οινοπνευματώδη μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αυτό το φάρμακο. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει φλεγμονή του στομάχου (*γαστρίτιδα*), ειδικά σε άτομα τα οποία είναι ήδη επιρρεπή σε γαστρίτιδα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Είναι περιορισμένες οι πληροφορίες που υπάρχουν για τις επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στο αγέννητο παιδί εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε έγκυος μη χρησιμοποιήσετε το Tecfidera προτού το συζητήσετε με τον γιατρό σας και εφόσον αυτό το φάρμακο είναι σαφώς απαραίτητο για σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Tecfidera περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί εάν θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό ή τη χρήση του Tecfidera. Αυτή η απόφαση περιλαμβάνει τη στάθμιση του οφέλους του θηλασμού για το παιδί σας και του οφέλους της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tecfidera δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Tecfidera περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tecfidera

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Δόση έναρξης: 120 mg δύο φορές την ημέρα.

Να παίρνετε αυτή τη δόση έναρξης για τις πρώτες 7 ημέρες και, κατόπιν, να παίρνετε την κανονική δόση.

Κανονική δόση: 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Tecfidera προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Καταπίνετε κάθε καψάκιο ολόκληρο, με λίγο νερό. Μην κόβετε, θρυμματίζετε, διαλύετε, απομυζείτε ή μασάτε το καψάκιο, καθώς ενδέχεται να αυξηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Να παίρνετε το Tecfidera με φαγητό – μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν κάποιες από τις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται στην παράγραφο 4).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tecfidera από την κανονική

Εάν πάρετε πάρα πολλά καψάκια, **απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας**. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που περιγράφονται παρακάτω, στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tecfidera

Εάν ξεχάσατε ή παραλείψατε μία δόση, **μην πάρετε διπλή δόση**.

Μπορείτε να πάρετε τη δόση που παραλείψατε εάν αφήσετε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Tecfidera μπορεί να μειώσει τον αριθμό λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρου). Εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μιας σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Η PML έχει παρουσιαστεί μετά από 1 έως 5 έτη θεραπείας, οπότε ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα λευκά σας αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενώ και εσείς θα πρέπει να παρακολουθείτε τυχόν δυνητικά συμπτώματα της PML, όπως περιγράφεται παρακάτω. Ο κίνδυνος της PML ενδέχεται να είναι υψηλότερος εάν είχατε λάβει στο παρελθόν κάποιο φάρμακο που έχει επηρεάσει τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται νέα αδυναμία ή επιδείνωση της αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματος, αδεξιότητα, αλλαγές στην όραση, τη σκέψη ή τη μνήμη, ή σύγχυση ή αλλαγές της προσωπικότητας, ή δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία που διαρκούν για περισσότερες από αρκετές ημέρες. Επομένως, εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ από την οποία πάσχετε επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Tecfidera, είναι πολύ σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Επίσης, μιλήστε με τον σύντροφο ή τους φροντιστές σας και ενημερώστε τους σχετικά με τη θεραπεία σας. Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα που να μην αντιληφθείτε οι ίδιοι.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Η συχνότητα των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα

δεδομένα (μη γνωστές).

Το κοκκίνισμα του προσώπου ή του σώματος (*ερυθρίαση*) είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, σε περίπτωση που η ερυθρίαση συνοδεύεται από ερυθρό εξάνθημα ή κνίδωση **και** παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή τη γλώσσα (*αγγειοοίδημα*)
- συριγμός, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (*δύσπνοια, υποξία*)
- ζάλη ή απώλεια συνείδησης (*υπόταση*)

τότε αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση (*αναφυλαξία*).

→ **Διακόψτε τη λήψη του Tecfidera και καλέστε αμέσως έναν γιατρό**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κοκκίνισμα στο πρόσωπο ή στο σώμα, αίσθημα θερμότητας, ζέστης, καψίματος ή φαγούρας (*ερυθρίαση*)
- χαλαρά κόπρανα (*διάρροια*)
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*)
- στομαχικός πόνος ή στομαχικές κράμπες

→ **Η λήψη του φαρμάκου σας με φαγητό** μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουσίες που ονομάζονται κετόνες, οι οποίες παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, εμφανίζονται πολύ συχνά στις εξετάσεις ούρων κατά τη λήψη του Tecfidera.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας. Μην μειώσετε τη δόση σας, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του εντέρου (*γαστρεντερίτιδα*)
- αδιαθεσία (*εμετός*)
- δυσπεψία
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου (*γαστρίτιδα*)
- γαστρεντερική διαταραχή
- αίσθημα καψίματος
- εξάψεις, αίσθημα θερμότητας
- φαγούρα στο δέρμα (*κνησμός*)
- εξάνθημα
- ροζ ή κόκκινες κηλίδες στο δέρμα (*ερύθημα*)
- τριχόπτωση (*αλωπεκία*)

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να παρουσιαστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων

- χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων (*λεμφοπενία, λευκοπενία*) στο αίμα. Ο μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων θα μπορούσε να σημαίνει ότι ο οργανισμός σας είναι λιγότερο ικανός να αντιμετωπίσει μια λοίμωξη. Εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη (όπως πνευμονία), ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας
- πρωτεΐνες (*λευκωματίνη*) στα ούρα
- αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (*ALT, AST*) στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις (*υπερευαισθησία*)
- μείωση των αιμοπεταλίων

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- φλεγμονή ήπατος και αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT ή AST σε συνδυασμό με χολερυθρίνη)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- έρπης ζωστήρας με συμπτώματα όπως φουσκάλες, κάψιμο, φαγούρα ή πόνος στο δέρμα, συνήθως στη μία πλευρά του πάνω μέρους του σώματος ή στο πρόσωπο, και με άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός και αδυναμία στα πρώτα στάδια της λοίμωξης, ακολουθούμενα από μούδιασμα, φαγούρα ή κόκκινες κηλίδες με έντονο πόνο
- συνάχι (ρινόρροια)

Παιδιά (ηλικίας 13 ετών και άνω) και έφηβοι

Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες ισχύουν και για τα παιδιά και τους εφήβους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες, π.χ. πονοκέφαλος, στομαχικός πόνος ή στομαχικές κράμπες, αδιαθεσία (εμετός), πονόλαιμος, βήχας και επώδυνη περίοδος (έμμηνος ρύση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tecfidera

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία τύπου κυψέλης και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε τις συσκευασίες τύπου κυψέλης στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tecfidera

Η δραστική ουσία είναι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας.

Tecfidera 120 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Tecfidera 240 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, τάλκης, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, κιτρικός τριαιθυλεστέρας, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος –μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), σε διασπορά 30%, σιμεθικόνη, λαουρυλοθειικό νάτριο, πολυσορβικό 80, ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171), λαμπρό κυανό FCF (E133), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172),

κόμμεα λάκκας, υδροξείδιο του καλίου και μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Tecfidera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera 120 mg είναι πράσινα και λευκά με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 120 mg» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 14 καψάκια.

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Tecfidera 240 mg είναι πράσινα με τυπωμένη την ένδειξη «BG-12 240 mg» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 ή 168 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВΟΦАРМА ЕООД
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Danmark

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>