

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 120 mg enterokapseli, kova
Tecfidera 240 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tecfidera 120 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia

Tecfidera 240 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 240 mg dimetyylifumaraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Tecfidera 120 mg kovat enterokapselit

Kokoa 0 olevat valkovihreät kovat enterokapselit, joissa on merkintä ”BG-12 120 mg” ja jotka sisältävät mikrotabletteja.

Tecfidera 240 mg kovat enterokapselit

Kokoa 0 olevat vihreät kovat enterokapselit, joissa on merkintä ”BG-12 240 mg” ja jotka sisältävät mikrotabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tecfidera on tarkoitettu aikuispotilaiden ja vähintään 13-vuotiaiden pediatristen potilaiden aaltomaisen MS-taudin (relapsoiva-remittoiva multipeliskleroosi [RRMS]) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aloitussuositusannos on 120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos suurennetaan seitsemän päivän hoidon jälkeen suositeltuun annokseen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta. Potilas saa ottaa unohtuneen annoksen vain, jos annosten väliin jää neljä tuntia aikaa. Muussa tapauksessa potilaan tulee odottaa ja ottaa seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Annoksen pienentäminen väliaikaisesti 120 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa voi vähentää haittavaikutuksina esiintyvien punastumisen ja maha-suolikanavan oireiden esiintyvyyttä. Suositeltua ylläpitoannosta 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tulisi jatkaa kuukauden kuluessa.

Tecfidera otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tecfidera-valmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa parantaa siedettävyyttä, jos potilaalla esiintyy punastumista tai maha-suolikanavan häiritsevyyksiä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

Tecfidera-valmistetta sai kliinisissä tutkimuksissa vain pieni joukko 55-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita eikä niissä ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he valmisteeseen eri tavoin kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2). Vaikuttavan aineen vaikutustavan perusteella annoksen muuttamiseen iäkkäillä ei ole teoreettisia perusteita.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tecfidera-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Annostus vähintään 13-vuotiaille pediatrisille potilaille on sama kuin aikuisille. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Tietoja 10–12-vuotiaista lapsista on vähän.

Tecfidera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä kokonaisina. Kapselia tai sen sisältöä ei saa murskata, jakaa, liuottaa, imeskellä eikä pureskella, sillä mikrotablettien enteropäälyste estää suoliston ärsytystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epäilty tai vahvistettu progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verikokeet/laboratoriotutkimukset

Dimetyylifumaraattihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden potilaiden munuiskokeiden tuloksissa on havaittu muutoksia (ks. kohta 4.8). Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Munuaisten (esim. kreatiniini, veren ureatyyppi ja virtsatutkimus) toiminnan tutkimista suositellaan ennen hoidon aloittamista, 3 ja 6 kuukauden hoidon jälkeen, ja sen jälkeen 6-12 kuukauden välein sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Dimetyylifumaraattihoitosta saattaa aiheutua maksavaurio, mukaan lukien maksaentsyymien pitoisuuden nousu (≥ 3 x normaalin yläraja (ULN)) ja kokonaisbilirubiinitasojen nousu (≥ 2 x ULN). Maksavaurio saattaa ilmetä välittömästi, viikkojen tai pidemmän ajan kuluttua Tecfidera-hoidon aloituksesta. Häiritsevyyksien on havaittu hävinneen, kun hoito on lopetettu. Seerumin aminotransferaasien (esim. alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaatti-aminotransferaasi (ASAT)) ja kokonaisbilirubiinitasojen määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Tecfidera-hoitoa saaneille potilaille voi kehittyä lymfopenia (ks. kohta 4.8). Ennen Tecfidera-hoidon aloittamista on määritettävä senhetkinen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien.

Jos lymfosyyttimäärä on normaalialueen rajan alapuolella, mahdolliset syyt on arvioitava huolellisesti ennen Tecfidera-hoidon aloittamista. Dimetyylifumaraattia ei ole tutkittu potilailla, joiden lymfosyyttimäärä on ennestään pieni, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tecfidera-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, jolla on vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$).

Hoidon aloittamisen jälkeen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien, on määritettävä 3 kuukauden välein.

Lymfopeenisten potilaiden tehostettua valvontaa suositellaan progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) lisääntyneen riskin vuoksi seuraavalla tavalla:

- Jos potilaalla on pitkittynyt vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$) yli 6 kuukauden ajan, Tecfidera-hoito pitää keskeyttää.
- Jos potilaan absoluuttisen lymfosyyttimäärän kohtalainen väheneminen $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$ pitkittyy yli 6 kuukauden ajan, Tecfidera-hoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava uudelleen.
- Jos potilaan lymfosyyttimäärä on paikallisen laboratorion viitealueen mukaisten normaaliarvojen alarajan (LLN) alle, absoluuttisen lymfosyyttimäärän säännöllistä tarkkailua suositellaan. Lisätekijät, jotka saattavat entisestään lisätä yksilöllistä PML:n riskiä, on otettava huomioon (ks. PML-alakohta alla).

Lymfosyyttimääriä on seurattava kunnes ne ovat palautuneet (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärien palaututtua ja muiden hoitovaihtoehtojen puuttuessa on hoidon keskeyttämisen jälkeen käytettävä kliinistä harkintaa päätettäessä siitä, aloitetaanko Tecfidera-hoito uudelleen vai ei.

Magneettikuvaus (MRI)

Ennen Tecfidera-hoidon aloittamista lähtötilanteen magneettikuva (yleensä 3 kuukauden sisällä otettu) pitää olla käytettävissä vertailukuvana. Magneettikuvauksen uusimisen tarvetta on arvioitava kansallisten ja paikallisten hoitosuositusten mukaan. Magneettikuvausta voidaan pitää osana tehostettua valvontaa hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut PML-riski. Jos PML:ää epäillään, magneettikuvaus on tehtävä välittömästi osana diagnostiikkaa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Tecfidera-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu PML:ää (ks. kohta 4.8). PML on John-Cunningham-viruksen (JCV) aiheuttama opportunistinen infektio, joka voi johtaa kuolemaan tai vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen.

PML-tapauksia on ilmennyt dimetyylifumaraatin ja muiden fumaraatteja sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, potilaan lymphopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä alle normaaliarvojen alarajan). Pitkittynyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä Tecfidera-hoidon yhteydessä, mutta riskiä ei kuitenkaan voi poissulkea lievää lymfopeniaa sairastavilla potilailla.

Lisätekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa lisääntyneeseen PML:n riskiin lymfopenian yhteydessä, ovat seuraavat:

- Tecfidera-hoidon kesto. PML-tapaukset ovat esiintyneet noin 1–5 vuotta kestäneen hoidon jälkeen, vaikka tarkka suhde hoidon kestoon on tuntematon.
- voimakas immuunipuolustuksen kannalta tärkeiden CD4+- ja erityisesti CD8+-T-solumäärien väheneminen (ks. kohta 4.8) ja
- aiempi immunosuppressiivinen tai immunomoduloiva hoito (ks. alla).

Lääkäreiden pitää tutkia potilaansa selvittääkseen, ovatko oireet merkki neurologisesta toimintahäiriöstä, ja jos ovat, ovatko ne MS-taudille tyypillisiä vai viittaavatko ne mahdollisesti PML:ään.

PML:ään viittaavan ensilöydöksen tai -oireen ilmaantuessa on lopetettava Tecfidera-hoito ja tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, mukaan lukien JCV:n DNA-määritys aivo-selkäydinnesteestä kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). PML:n oireet voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta. Tyypilliset PML:ään liittyvät oireet ovat moninaisia, ne etenevät vuorokausien tai viikkojen ajan, ja niihin kuuluu progressiivinen kehon toispuoleinen heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä ajattelukyvyyn, muistin ja orientaation muutokset, jotka johtavat sekavuuteen ja persoonallisuuden muutoksiin. Lääkäriä pitää kiinnittää erityistä huomiota PML:ään viittaaviin oireisiin, joita potilas ei välttämättä huomaa. Potilasta on myös neuvottava kertomaan hoidosta kumppanilleen tai häntä hoitaville henkilöille, sillä he saattavat huomata oireita, joita potilas ei huomaa.

PML voi ilmetä ainoastaan, jos potilaalla on JCV-infektio. On otettava huomioon, että lymfopenian vaikutusta seerumista tehtävän JCV-vasta-ainemäärityksen tarkkuuteen ei ole tutkittu dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla. Myös se on huomioitava, että JCV-vasta-ainemäärityksen negatiivinen tulos (lymfosyttimäärän ollessa normaali) ei sulje pois myöhemmän JCV-infektion mahdollisuutta.

Jos potilaalle kehittyy PML, Tecfidera-hoito on lopetettava pysyvästi.

Hoitoa edeltävät immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Tecfidera-hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu silloin, kun potilaat ovat siirtyneet toisista taudin etenemiseen vaikuttavista hoidoista Tecfideraan. On mahdollista, että aiempi immunosuppressiohoito vaikuttaa PML:n kehittymiseen dimetyylifumaraattihoitoa saavilla potilailla.

PML-tapauksia on esiintynyt potilailla, joita on aiemmin hoidettu natalitsumabilla, jonka käytössä PML on varmistettu riski. Lääkäreiden on huomattava, että natalitsumabihoidon äskettäisen lopettamisen jälkeen ilmenneisiin PML-tapauksiin ei välttämättä liity lymfopeniaa.

Lisäksi suurin osa Tecfidera-valmisteen käytön yhteydessä varmistetuista PML-tapauksista oli potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet immunomoduloivaa hoitoa.

Kun potilas siirtyy toisesta taudin etenemiseen vaikuttavasta hoidosta Tecfideraan, toisen hoidon puoliintumisaika ja vaikutustapa on otettava huomioon, jotta vältetään additiivinen immuunivaikutus samalla kun pienennetään MS-taudin uudelleen aktivoitumisen riskiä. Täydellisen veren kuvan määrittämistä suositellaan ennen Tecfidera-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. edellä oleva kohta Verikokeet/laboratoriotutkimukset).

Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tecfidera-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten näiden potilasryhmien hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Vaikea aktiivinen ruoansulatuselimistön sairaus

Tecfidera-valmistetta ei ole tutkittu vaikea-asteista aktiivista ruoansulatuselimistön sairautta sairastavien potilaiden hoidossa, joten tämän potilasryhmän hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Punastuminen

Tecfidera-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista 34 %:lla esiintyi punastumista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla punastumista esiintyi, punastuminen oli voimakkuudeltaan lievää tai keskivaikeaa. Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiini-välitteistä. Lyhyestä hoitajaksosta enteropäällysteettömällä 75 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksella saattaa olla hyötyä potilaille, jotka kokevat punastumisen sietämättömäksi (ks. kohta 4.5). Punastumisen esiintyvyys ja voimakkuus vähenivät annostelujakson aikana kahdessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa.

Kliinisissä tutkimuksissa kolmella yhteensä 2 560 dimetyylifumaraattihoitoa saaneesta potilaasta esiintyi vakavia punastumisoireita, jotka olivat todennäköisesti yliherkkyys- tai anafylaktoidisia reaktioita. Nämä tapahtumat eivät olleet hengenvaarallisia, mutta ne johtivat sairaalahoitoon. Lääkkeen määrääjien ja potilaiden on oltava tarkkana tämän riskin suhteen vakavien punastumisoireiden esiintyessä (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Anafylaktiset reaktiot

Tecfidera-valmisteen annon jälkeisiä anafylaksia-/anafylaktoidisia reaktiotapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Oireita voivat olla hengenahdistus, hypoksia, hypotensio, angioedeema, ihottuma tai urtikaria. Dimetyylifumaraatin aiheuttaman anafylaksian mekanismia ei tunneta. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta niitä saattaa esiintyä myös milloin tahansa hoidon aikana, ja ne saattavat olla vakavia ja henkeä uhkaavia. Potilaita on neuvottava lopettamaan Tecfidera-valmisteen ottaminen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heillä esiintyy anafylaksian oireita tai löydöksiä. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Infektioiden (60 % vs 58 %) ja vakavien infektioiden (2 % vs 2 %) esiintyvyys oli vaiheen III lumekontrolloiduissa tutkimuksissa samankaltaista Tecfidera-hoitoa tai lumelääkettä saaneilla potilailla. Kuitenkin jos potilaalle kehittyy vakava infektio, Tecfidera-hoidon keskeyttämistä on harkittava ja hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista Tecfidera-valmisteen immuunivastetta muuntavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.1). Tecfidera-valmistetta saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on vakavia infektioita, eivät saa aloittaa Tecfidera-hoitoa ennen kuin infektio/infektiot on hoidettu.

Vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu potilailla, joiden lymfosyttimäärä oli alle $0,8 \times 10^9/l$ tai alle $0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.8). Jos hoitoa jatketaan, kun potilaalla on kohtalainen tai vaikea, pitkittynyt lymfopenia, opportunistisen infektion, PML mukaan lukien, mahdollisuutta ei voida sulkea pois (ks. kohdan 4.4 alakohta PML).

Vyöruusu (*herpes zoster* -infektiot)

Tecfidera-valmisteen käytön yhteydessä on ilmennyt vyöruusu tapauksia. Suurin osa tapauksista ei ollut vakavia, mutta myös vakavia tapauksia on raportoitu, mukaan lukien disseminoitunut vyöruusu, silmänseudun vyöruusu, korvan vyöruusu, neurologinen *herpes zoster* -infektio, *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningoencefaliitti ja *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningomyeliitti. Näitä tapahtumia voi ilmetä missä tahansa vaiheessa hoidon aikana. Seuraa Tecfidera-valmistetta käyttäviä potilaita vyöruusun oireiden ja löydösten havaitsemiseksi etenkin, jos potilaalla on raportoitu samanaikaisesti lymfosytopenia. Jos vyöruusu todetaan, potilaalle pitää antaa siihen asianmukaista hoitoa. Jos potilaalla on vakava infektio, harkitse Tecfidera-hoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen

Tecfidera-hoito tulee aloittaa asteittaisesti, jotta vältettäisiin punastumisoireet ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset (ks. kohta 4.2).

Fanconin oireyhtymä

Dimetyylifumaraattia sisältävän lääkevalmisteen ja muiden fumaarihapon estereiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu Fanconin oireyhtymätapauksia. Fanconin oireyhtymän varhainen diagnoosi ja dimetyylifumaraattihoidon lopettaminen on tärkeää, jotta munuaisten vajaatoiminta ja osteomalasia voidaan estää, sillä oireyhtymä on yleensä korjaantuva. Tärkeimmät merkit ovat proteinuria, glukosuria (jossa verensokeriarvot ovat normaalit), aminoasiduria ja fosfaturia (mahdollisesti samanaikaisesti hypofosfatemian kanssa). Oireyhtymän edetessä saattaa ilmetä muita oireita, kuten polyuriaa, polydipsiaa ja proksimaalista lihasheikkoutta. Harvoissa tapauksissa saattaa ilmetä hypofosfateemista osteomalasiaa (jonka yhteydessä on paikantamatonta luukipua), kohonnut seerumin alkalisin fosfataasin pitoisuus ja rasisusmurtumia. On tärkeää huomata, että Fanconin oireyhtymä voi ilmetä, vaikka kreatiniinipitoisuus ei olisi kohonnut eikä glomerulusten suodatusnopeus olisi pieni. Jos epäselviä oireita ilmenee, Fanconin oireyhtymä pitää ottaa huomioon ja tehdä asianmukaiset tutkimukset.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla on kvalitatiivisesti samankaltainen kuin aikuisilla, joten varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatria potilaita. Turvallisuusprofiilien kvantitatiiviset erot, ks. kohta 4.8.

Tecfidera-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta pediatriisille potilaille ei ole vielä varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tecfidera-valmisteen käyttöä yhdessä syöpälääkkeiden tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole tutkittu, joten niitä samanaikaisesti käytettäessä on oltava varovainen. MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa pahenemisvaiheiden samanaikaiseen hoitoon lyhytaikaisella laskimoon annettavalla kortikosteroidikuurilla ei liittynyt kliinisesti oleellista infektioiden lisääntymistä.

Rokotteiden, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia, antoa kansallisen rokotusohjelman mukaisesti voidaan harkita Tecfidera-hoidon aikana. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 71 relapsoivaa-remittoivaa MS-tautia sairastavaa potilasta, Tecfidera-valmistetta 240 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 kuukauden ajan (n = 38) tai pegyloimatonta interferonia vähintään 3 kuukauden ajan (n = 33) saaneilla potilailla saavutettiin samankaltainen immuunivaste (määritettiin ≥ 2 -kertaisena nousuna rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin) tetanustoksoidille (muistiantigeeni) ja konjugoituneelle meningokokki C -polysakkaridirokotteelle (neoantigeeni). Immuunivaste konjugoimattoman 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen eri serotyypeille (T-solusta riippumaton antigeeni) sen sijaan vaihteli kummassakin hoitoryhmässä. Positiivinen immuunivaste, joka määritettiin vasta-ainetitterin ≥ 4 -kertaisena nousuna näille kolmelle rokotteelle, saavutettiin harvemmalla potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Pieniä numeerisia eroja vasteessa tetanustoksoidille ja serotyypin 3 pneumokokkipolysakkaridille havaittiin pegyloimattoman interferonin hyväksi.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavissa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden annon tehosta ja turvallisuudesta Tecfidera-hoitoa saaville potilaille. Eläviin rokotteisiin saattaa liittyä suurempi kliinisen infektion riski eikä niitä saa antaa Tecfidera-hoitoa saaneille potilaille, ellei tämän riskin poikkeustapauksissa katsota olevan pienempi kuin potilaalle koituva riski, jos rokotusta ei anneta.

Muiden (paikallisesti tai systeemisesti käytettävien) fumaarihapon johdannaisten samanaikaista käyttöä Tecfidera-hoidon aikana on vältettävä.

Dimetyylifumaraatti metaboloituu ihmisellä valtaosin esteraasien toimesta ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Metaboloituminen jatkuu edelleen sitruunahappokierrossa ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallisuutta. CYP-entsyymien toiminnan estymistä ja induktiota

selvittäneissä tutkimuksissa, P-glykoproteiinitutkimuksessa tai dimetyylifumaraatin ja monometyylifumaraatin (dimetyylifumaraatin ensisijaisen metaboliitin) proteiineihin sitoutumista koskevilla tutkimuksilla *in vitro* ei havaittu mahdollisia yhteisvaikutusriskejä.

MS-potilaiden hoidossa yleisesti käytetyillä lääkevalmisteilla, lihakseen annettavalla interferonibeeta-1a:lla ja glatirameeriasetaatilla on tehty klinisiä yhteisvaikutustutkimuksia dimetyylifumaraatin kanssa. Näiden ei havaittu vaikuttavan dimetyylifumaraatin farmakokineettiseen profiiliin.

Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella Tecfidera-valmisteen käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiini-välitteistä. Kahdessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa enteropäällysteettömän 325 mg:n (tai vastaavan) asetyylisalisyylihappoannoksen anto 30 minuuttia ennen Tecfidera-valmisteen antoa 4 vuorokauden ja 4 viikon hoitajakson ajan ei muuttanut Tecfidera-valmisteen farmakokineettistä profiilia. Asetyylisalisyylihappohoitoon liittyvät mahdolliset riskit on otettava huomioon ennen samanaikaista käyttöä Tecfidera-valmisteen kanssa potilailla, joilla on aaltomainen MS-tauti. Asetyylisalisyylihapon pitkäaikaisesta (>4 viikkoa) jatkuvasta käytöstä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tecfidera-hoitoa saavien potilaiden samanaikainen hoito munuaistoksilla lääkevalmisteilla (esim. aminoglykosideilla, diureeteilla, ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä tai litiumilla) saattaa suurentaa munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten (esim. proteinurian, ks. kohta 4.8) riskiä (ks. kohta 4.4 Verikokeet/laboratoriotutkimukset).

Alkoholin kohtuukäyttö ei muuttanut altistusta dimetyylifumaraatille eikä siihen liittynyt haittavaikutusten lisääntymistä. Vahvojen (alkoholia yli 30 tilavuusprosenttia sisältävien) alkoholijuomien käyttöä suurina määrinä tulisi välttää tunnin ajan Tecfidera-valmisteen ottamisesta, sillä alkoholi saattaa lisätä maha-suolikanavan haittavaikutusten esiintyvyyttä.

CYP-induktiotutkimukset *in vitro* eivät osoittaneet yhteisvaikutusta Tecfidera-valmisteen ja suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden välillä. *In vivo* -tutkimuksessa Tecfidera-valmisteen samanaikainen anto suun kautta annettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen (norgestimaatti ja etinyyliestradioli) kanssa ei vaikuttanut oleellisesti suun kautta annettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogeeniä sisältävien suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, mutta Tecfidera-valmisteen ei odoteta vaikuttavan näille valmisteille altistukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja dimetyylifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tecfidera-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.5). Tecfidera-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dimetyylifumaraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tecfidera-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Dimetyylifumaraatin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Prekliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että dimetyylifumaraatti lisää hedelmällisyyden heikentymisen riskiä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tecfidera-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, mutta kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu dimetyylifumaraattiin liittyviä vaikutuksia, jotka voisivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset (esiintyvyys vähintään 10 %) olivat punastuminen ja maha-suolikanavan oireet (ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, ylävatsakipu). Punastuminen ja maha-suolikanavan oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista ja maha-suolikanavan oireita esiintyy, näitä oireita saattaa esiintyä ajoittain koko Tecfidera-hoidon ajan. Tecfidera-hoidon keskeyttämiseen yleisimmin johtaneet haittavaikutukset (esiintyvyys yli 1 %) olivat punastuminen (3 %) ja maha-suolikanavan oireet (4 %).

Tecfidera-valmistetta on saanut lumekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa yhteensä 2 513 potilasta enimmillään 12 vuoden ajan. Kokonaisaltistus vastaa 11 318:aa potilasvuotta. Yhteensä 1 169 potilasta on saanut Tecfidera-hoitoa vähintään 5 vuoden ajan, ja 426 potilasta vähintään 10 vuoden ajan. Kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat yhdenmukaisia lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa mainitaan haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Infektiot	Gastroenteriitti	Yleinen
	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)	Tuntematon
	Vyöruusu	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lymfopenia	Yleinen
	Leukopenia	Yleinen
	Trombosytopenia	Melko harvinainen

Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaksia	Tuntematon
	Hengenahdistus	Tuntematon
	Hypoksia	Tuntematon
	Hypotensio	Tuntematon
	Angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Poltteen tunne	Yleinen
Verisuonisto	Punastuminen	Hyvin yleinen
	Kuumat aallot	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Rinorea	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
	Ruoansulatuskanavan oireet	Yleinen
Maksa ja sappi	ASAT-arvon nousu	Yleinen
	ALAT-arvon nousu	Yleinen
	Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Eryteema	Yleinen
	Alopesia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumoitus	Yleinen
Tutkimukset	Ketoaineita virtsassa	Hyvin yleinen
	Albumiinia virtsassa	Yleinen
	Veren valkosolujen määrän väheneminen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Punastuminen

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa punastumisen (34 % vs. 4 %) ja kuumien aaltojen (7 % vs. 2 %) esiintyvyys oli suurempi Tecfidera-hoitoa saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla. Punastumista kuvataan yleensä kasvojen tai kaulan punoituksena tai kuumina aaltoina, mutta se voi käsittää muitakin oireita (esim. lämmön tunne, punaisuus, kutina tai poltteen tunne). Punastumisoireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista esiintyy, sitä saattaa esiintyä ajoittain koko Tecfidera-hoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista punastumisoireet olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista kaikkiaan 3 % keskeytti hoidon punastumisen takia. Vakavia punastumisoireita, joille voi olla ominaista yleistynyt eryteema, ihottuma ja/tai kutina, havaittiin alle 1 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan oireiden esiintyvyys (esim. ripuli [14 % vs. 10 %], pahoinvointi [12 % vs. 9 %], ylävatsakipu [10 % vs. 6 %], vatsakipu [9 % vs. 4 %], oksentelu [8 % vs. 5 %] ja dyspepsia [5 % vs. 3 %]) oli suurempi Tecfidera-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Maha-suolikanavan oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden

aikana). Potilailla, joilla maha-suolikanavan oireita esiintyy, nämä saattavat jatkaa ajoittain koko Tecfidera-hoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista, joilla maha-suolikanavan oireita esiintyi, ne olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Neljä prosenttia (4 %) Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista keskeytti hoidon maha-suolikanavan oireiden takia. Vakavia maha-suolikanavan oireita, kuten gastroenteriittiä ja gastriittiä, havaittiin 1 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta

Lumekontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella suurimmalla osalla potilaista, joiden maksan transaminaasiarvot olivat suurentuneet, arvot olivat alle 3-kertaiset viitearvojen ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden. Tecfidera-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin suurentuneita maksan transaminaasiarvoja lumehoitoa saaneisiin verrattuna ensisijaisesti ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana. ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna havaittiin vastaavasti 5 % ja 2 %:lla lumehoitoa saaneista sekä 6 % ja 2 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista. Hoidon keskeytti suurentuneiden maksan transaminaasiarvojen takia alle 1 % potilaista. Keskeyttämisiä tapahtui yhtä usein Tecfidera-hoitoa saaneilla ja lumehoitoa saaneilla potilailla. Transaminaasiarvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna ja samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurentumista yli 2-kertaiseksi ULN:ään verrattuna ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa Tecfidera-valmisteen annon seurauksena on raportoitu maksaentsyymien pitoisuuden suurentumista ja lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita (transaminaasiarvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna ja samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurentumista yli 2-kertaiseksi ULN:ään verrattuna). Raportoidut haittavaikutukset ovat hävinneet hoidon lopettamisen myötä.

Lymfopenia

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa useimpien potilaiden (yli 98 %) lymfosyyttiärvot olivat normaalit ennen hoidon aloittamista. Keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen Tecfidera-hoitovuoden aikana ja tasaantui sen jälkeen. Lymfosyyttimäärät pienenivät keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvoista. Lymfosyyttimäärien keskiarvot ja mediaanit pysyivät normaaliarvojen rajoissa. Lymfosyyttimääriä alle $0,5 \times 10^9/l$ havaittiin alle 1 %:lla lumehoitoa saaneista ja 6 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärä oli alle $0,2 \times 10^9/l$ yhdellä Tecfidera-hoitoa saaneella potilaalla, mutta ei yhdelläkään lumehoitoa saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa (sekä kontrolloiduissa että kontrolloimattomissa) 41 %:lla Tecfidera-valmisteella hoidetuista potilaista oli lymfopenia (määritelty näissä tutkimuksissa arvoksi $< 0,91 \times 10^9/l$). Lievää lymfopeniaa (määrät $\geq 0,8 \times 10^9/l - < 0,91 \times 10^9/l$) havaittiin 28 %:lla potilaista; kohtalaista lymfopeniaa (määrät $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 11 %:lla potilaista; vaikeaa lymfopeniaa (määrät $< 0,5 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 2 %:lla potilaista. Vaikean lymfopenian ryhmässä lymfosyyttimäärä pysyi suurimmalla osalla tasolla $< 0,5 \times 10^9/l$ hoidon jatkuessa.

Lisäksi kontrolloimattomassa, prospektiivisessä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa Tecfidera-hoidon viikon 48 kohdalla (n = 185) CD4+-T-solut olivat vähentyneet kohtalaisesti (määrä $\geq 0,2 \times 10^9/l - < 0,4 \times 10^9/l$) enintään 37 %:lla tai vaikeasti ($< 0,2 \times 10^9/l$) 6 %:lla potilaista, kun taas CD8+-T-solut olivat vähentyneet yleisemmin eli enintään 59 %:lla potilaista määrään $< 0,2 \times 10^9/l$ ja 25 %:lla potilaista määrään $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa Tecfidera-hoidon lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (lower limit of normal, LLN), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan (ks. kohta 5.1).

Infektiot, mukaan lukien PML ja opportunistiset infektiot

Tecfidera-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttamia infektioita, joista on aiheutunut progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) (ks. kohta 4.4). PML saattaa johtaa kuolemaan tai toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen. Yhdessä kliinisistä tutkimuksista yhdelle Tecfidera-valmistetta saaneelle potilaalle kehittyi PML pitkittyneen vaikean lymfopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä 3,5 vuoden ajan pääasiassa $< 0,5 \times 10^9/l$), mikä johti kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeen PML:ää on ilmennyt myös kohtalaisen ja lievän lymfopenian yhteydessä ($> 0,5 \times 10^9/l - < LLN$, paikallisen laboratorion viitealueen mukaan).

Useissa PML-tapauksissa T-solualajoukkojen määrittämisessä PML-diagnoosin aikaan CD8+-T-solun määrän havaittiin vähentyneen arvoon $< 0,1 \times 10^9/l$, kun taas CD4+-T-solujen määrä vaihteli ($< 0,05 - 0,5 \times 10^9/l$) ja korreloi enemmän lymfopenian kokonaisvaikeuden kanssa ($< 0,5 \times 10^9/l - < LLN$). Tämän seurauksena CD4+/CD8+-suhde oli kasvanut näillä potilailla.

Pitkittänyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä Tecfidera-hoidon yhteydessä, mutta PML:ää esiintyi myös potilailla, joilla oli lievä lymfopenia. Lisäksi suurin osa markkinoille tulon jälkeisistä PML-tapauksista esiintyi > 50 -vuotiailla potilailla.

Tecfidera-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu vyöruusua (*herpes zoster* -infektioita). Käynnissä olevassa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, jossa Tecfidera-hoitoa sai 1736 MS-potilasta, noin 5 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi vyöruusutapahtuma. Tapahtumista suurin osa oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Useimmilla tutkittavista lymfosyyttien määrä oli normaaliarvojen alarajan yläpuolella, myös niillä tutkittavilla, joilla oli vakava vyöruusu. Suurimmalla osalla tutkittavista, joiden samanaikainen lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan, lymfopenia määriteltiin kohtalaiseksi tai vaikeaksi. Markkinoille tulon jälkeiset vyöruusutapaukset eivät useimmiten olleet vakavia ja hävisivät hoidon myötä. Markkinoille tulon jälkeen vyöruusun saaneiden potilaiden absoluuttisista lymfosyyttimääristä (ALC) on vähän tietoja saatavilla. Raportoiduissa tapauksissa suurimmalla osalla potilaista oli kohtalainen ($\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) tai vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) lymfopenia (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotulosten poikkeavuudet

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa virtsan ketoaineiden määrät (1+ tai sitä suurempi) olivat suurempia Tecfidera-hoitoa saaneilla (45 %) kuin lumehoitoa saaneilla (10 %). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia kliinisiä seurauksia.

Tecfidera-hoitoa saaneiden potilaiden 1,25-(OH)2-D-vitamiinipitoisuudet pienenevät suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen lasku kahden vuoden kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna 25 % vs. 15 %) ja lisäkilpirauhashormonipitoisuudet suurenevät Tecfidera-hoitoa saaneilla suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen kasvu kahden vuoden kohdalla lähtötilanteesta vastaavasti 29 % vs. 15 %). Kummankin parametrin keskimääräiset arvot pysyivät viitearvojen puitteissa.

Ohimenevää keskimääräisen eosinofiilimäärän suurenemista havaittiin ensimmäisen kahden hoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat

Avoimessa, 96 viikon pituisessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 10 - < 18 -vuotiaita aaltomaista MS-tautia (relapsoivaa-remittoivaa multipeliskleroosia [RRMS]) sairastavia pediatria potilaita (120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, minkä jälkeen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa hoidon päättymiseen asti; tutkimuspopulaation $n = 78$), pediatrien potilaiden turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla potilailla oli aiemmin todettu.

Pediatriksen kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma poikkesi aikuisten lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Siksi kliinisen tutkimusasetelman vaikutusta numeerisiin eroihin haittavaikutuksissa pediatrien ja aikuisten potilaiden välillä ei voida poissulkea.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin yleisemmin ($\geq 10\%$) pediatriisilla kuin aikuisilla potilailla:

- Päänsärkyä raportoitiin 28 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista vs. 36 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista.
- Ruoansulatuselimistön häiriöitä raportoitiin 74 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista vs. 31 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista. Tecfidera-hoitoa saaneilla yleisimmin raportoituja niistä olivat vatsakipu ja oksentelu.
- Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöitä raportoitiin 32 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista vs. 11 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista. Tecfidera-hoitoa saaneilla yleisimmin raportoituja niistä olivat suunielun kipu ja yskä.
- Dysmenorreaa raportoitiin 17 %:lla Tecfidera-hoitoa saaneista potilaista vs. 7 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista.

Suppeassa, avoimessa, 24 viikon pituisessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 13–17-vuotiaita pediatria RRMS-potilaita (120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa hoidon päättymiseen asti; turvallisuuspopulaation $n = 22$) ja jota seurasi 96 viikon jatkotutkimus (240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa; turvallisuuspopulaation $n = 20$), turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla potilailla oli todettu.

Tietoja 10–12-vuotiaista lapsista on vähän. Tecfidera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tecfidera-valmisteen yliannostustapauksia on raportoitu. Näissä tapauksissa kuvatut oireet ovat olleet yhteneviä Tecfidera-valmisteen tunnetun haittavaikutusprofiilin kanssa. Tecfidera-valmisteen eliminaation tehostamiseen ei ole tunnettuja hoitokeinoja tai vastalääkettä. Yliannostustapauksissa suositellaan oirenmukaisen hoidon aloittamista kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX07

Vaikutusmekanismi

Dimetyylifumaraatin terapeuttisen vaikutuksen mekanismia MS-taudissa ei täysin tunneta. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että dimetyylifumaraatin farmakodynaamiset vaikutukset välittyvät ensisijaisesti transkriptiotekijä ”Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2:n” (Nrf2) säätelemän signaalireitin kautta. Dimetyylifumaraatin on osoitettu aktivoivan Nrf2-riippuvaisten antioksidanttigeenien (kuten NAD(P)H dehydrogenaasi, kinoni 1; [NQO1]) ilmentymistä.

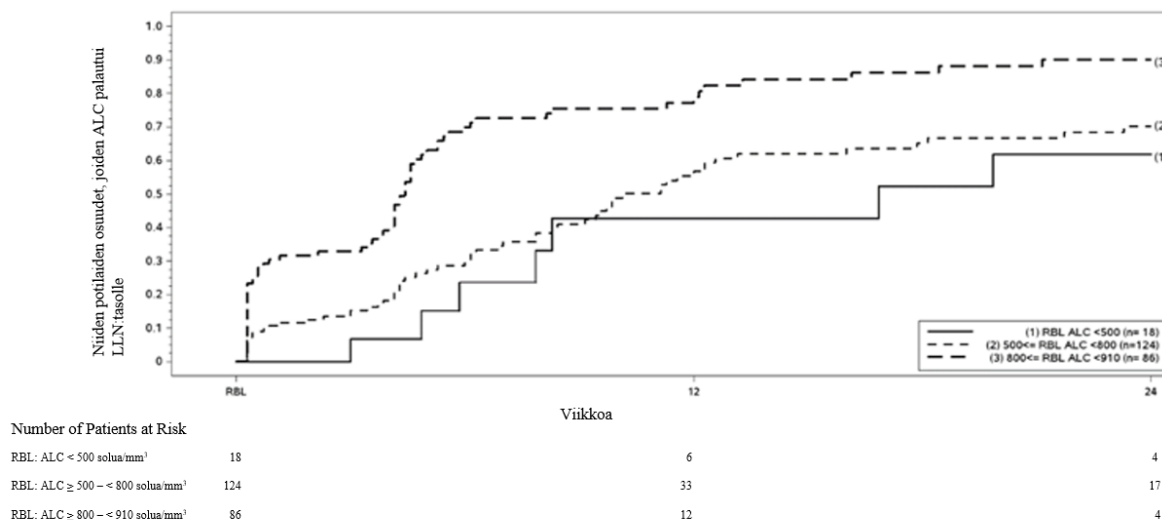
Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Dimetyylifumaraatilla osoitettiin prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa olevan anti-inflammatorisia ja immuunivastetta muuntavia vaikutuksia. Prekliinisissä malleissa dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti, joka on dimetyylifumaraatin ensisijainen metaboliitti, vähensivät merkittävästi tulehdusreaktiossa tapahtuvaa immuunisolujen aktivaatiota ja proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Kliinisissä tutkimuksissa psoriaasipotilailla dimetyylifumaraatti vaikutti lymfosyytteihin proinflammatorisia sytokiiniprofiileja (T_H1 , T_H17) vaimentaen ja siirtäen tasapainoa kohti anti-inflammatorista (T_H2) vastetta. Dimetyylifumaraatilla todettiin terapeutista aktiivisuutta useissa inflammatorisissa ja neuroinflammatorisissa vauriomalleissa. Vaiheen 3 tutkimuksissa MS-potilailla (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen Tecfidera-hoitovuoden aikana keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvosta ja tasaantui sen jälkeen. Näissä tutkimuksissa Tecfidera-hoidon lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (LLN, 910 solua/mm³), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan.

Kuvassa 1 on esitetty niiden potilaiden osuudet, joiden arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä saavuttavan normaaliarvojen alarajan ilman pitkittynyttä vaikea-asteista lymfopeniaa. Palautumisen lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen hoidon aikana mitattu absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) ennen Tecfidera-hoidon lopettamista. Taulukossa 1, taulukossa 2 ja taulukossa 3 on esitetty niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden arvot olivat palautuneet normaaliarvojen alarajaan (absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 0,9 \times 10^9/l$) viikolla 12 ja viikolla 24 ja joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä, keskivaikea tai vaikea lymfopenia, sekä pisteittäiset 95 %:n luottamusvälit. Elossaolofunktion Kaplan-Meier-estimaattorin keskivirhe on laskettu Greenwoodin kaavalla.

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmällä arvioidut niiden potilaiden osuudet, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) palautui palautumisen lähtötilanteesta (RBL) normaaliarvojen alarajaan (LLN) (≥ 910 solua/mm³)



Taulukko 1. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla lievä lymfopenia, lkm^a	Lähtötilanne N = 86	Viikko 12 N = 12	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyöttimäärä < 910 ja ≥ 800 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 2. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa keskivaikea lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla keskivaikea lymfopenia, lkm^a	Lähtötilanne N = 124	Viikko 12 N = 33	Viikko 24 N = 17
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyöttimäärä < 800 ja ≥ 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 3. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa vaikea-asteinen lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla vaikea lymfopenia, lkm^a	Lähtötilanne N = 18	Viikko 12 N = 6	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyöttimäärä < 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla tehtiin kaksi kahden vuoden kestoista, satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusta (DEFINE, johon osallistui 1 234 potilasta ja CONFIRM, johon osallistui 1 417 potilasta). Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan MS-taudin progressiivisia muotoja sairastavia potilaita.

Teho (ks. seuraava taulukko) ja turvallisuus osoitettiin potilailla, joiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat 0–5, joilla oli ilmennyt vähintään yksi pahenemisvaihe satunnaistamista edeltäneen vuoden aikana tai joilla kuuden viikon sisällä ennen satunnaistamista tehty aivojen magneettikuvaus osoitti vähintään yhden gadoliniumilla tehostuvan (Gd+) leesio. CONFIRM-tutkimus sisälsi arvioitsijan osalta sokkoutetun glatirameeriasetaattivertailuvalmisteryhmän (tutkimushoidon vastetta arvioiva tutkimuslääkäri/tutkija oli sokkoutettu).

DEFINE-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat: 39 vuoden ikä, sairauden kesto 7,0 vuotta, EDSS-pistemäärä 2,0. Lisäksi 16 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 28 %:lla oli ollut vähintään 2 pahenemisvaihetta edellisenä vuonna ja 42 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 36 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 1,4).

CONFIRM-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat: 37 vuoden ikä, sairauden kesto 6,0 vuotta, EDSS-pistemäärä 2,5. Lisäksi 17 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 32 %:lla oli ollut vähintään 2 pahenemisvaihetta edellisenä vuonna ja 30 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 45 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 2,4).

Tecfidera-hoitoa saaneiden potilaiden seuraavat päätetapahtumat pienenevät kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna: DEFINE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheen saaneiden potilaiden osuus kahden vuoden hoidon aikana; CONFIRM-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä (ARR) kahden vuoden hoidon aikana.

CONFIRM-tutkimuksessa pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä oli glatirameeriasetaatilla 0,286 ja lumevalmisteella 0,401. Tämä vastaa 29 %:n ($p = 0,013$) vähenemistä, mikä on yhdenmukainen glatirameeriasetaatin hyväksytyen valmisteyhteenvedon kanssa.

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	Tecfidera 240 mg kahdesti vuoro- kaudessa	Lume	Tecfidera 240 mg kahdesti vuoro- kaudessa	Glatira- meeri- asetatti
Kliiniset päätetapahtumat^a					
Potilaiden lukumäärä	408	410	363	359	350
Vuosittainen pahenemisvaihemäärä (ARR)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Pahenemisvaiheen saaneiden osuus	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheysuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 12 viikon ajalta)	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 24 viikon ajalta)	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	Tecfidera 240 mg kahdesti vuoro- kaudessa	Lume	Tecfidera 240 mg kahdesti vuoro- kaudessa	Glatira- meeri- asettaati
MRI-päätetapahtumat^b					
Potilaiden lukumäärä	165	152	144	147	161
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-lesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesioiden keskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gd-lesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden kuluttua	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Kerroinsuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Uusien T1-hypointensiivisten lesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesioiden keskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aKaikki kliinisten päätetapahtumien analyysit olivat hoitoaikkeen (intent-to-treat, ITT) mukaisia; ^bMRI-analyysissa käytettiin MRI-kohorttia

*p-arvo alle 0,05; **p-arvo alle 0,01; ***p-arvo alle 0,0001; #ei tilastollisesti merkitsevä

Avoimeen, kontrolloimattomaan 8 vuoden pituiseen jatkotutkimukseen (ENDORSE) otettiin pivotaalitutkimuksista (DEFINE ja CONFIRM) mukaan 1 736 kriteerit täyttävää aaltomaista (relapsoivaa–remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavaa potilasta. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida Tecfidera-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla. Mukaan otetuista 1 736 potilaasta noin puolet (909, 52 %) sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. Potilaista 501 sai kaikissa kolmessa tutkimuksessa yhtäjaksoisesti Tecfidera-hoitoa annoksella 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Potilaista 249 oli saanut DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa lumelääkettä ja sai ENDORSE-tutkimuksessa Tecfidera-hoitoa annoksella 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yhtäjaksoista Tecfidera-hoitoa kahdesti vuorokaudessa saaneet potilaat saivat sitä enimmillään 12 vuoden ajan.

ENDORSE-tutkimuksessa yli puolet potilaista, jotka saivat Tecfidera-valmistetta 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ei saanut relapsia. Korjattu vuosittainen relapsimäärä (ARR) potilailla, jotka saivat kaikissa kolmessa tutkimuksessa yhtäjaksoisesti hoitoa kahdesti vuorokaudessa, oli DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa 0,187 (95 %:n luottamusväli: 0,156, 0,224) ja ENDORSE-tutkimuksessa 0,141 (95 %:n luottamusväli: 0,119, 0,167). Potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin lumelääkettä, korjattu vuosittainen relapsimäärä pieneni DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten 0,330:sta (95 %:n luottamusväli: 0,266, 0,408) ENDORSE-tutkimuksen 0,149:ään (95 %:n luottamusväli: 0,116, 0,190).

ENDORSE-tutkimuksen potilaista suurimmalla osalla (> 75 %) ei havaittu varmistettua etenevää toimintakyvyn heikkenemistä (määriteltiin 6 kuukauden ajan etenevänä toimintakyvyn heikentymisenä). Näiden kolmen tutkimuksen yhdistetyt tulokset osoittivat, että varmistetun etenevän toimintakyvyn heikentymisen esiintyvyys oli Tecfidera-hoitoa saaneilla potilailla yhdenmukaista ja vähäistä ja että keskimääräinen EDSS-pistemäärä suureni hieman ENDORSE-tutkimuksen kuluessa. Magneettikuvausten (joita tehtiin enimmillään vuoteen 6 asti 752 potilaalle, jotka olivat aiemmin olleet DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten magneettikuvauskohortissa) tulokset osoittivat, että suurimmalla osalla potilaista (noin 90 %:lla) ei ollut Gd-tehosteisia leesioita. Näiden kuuden vuoden aikana uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden ja uusien T1-leesioiden vuotuinen korjattu keskimääräinen lukumäärä pysyi pienenä.

Teho potilailla, joiden tauti on erittäin aktiivinen:

DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa hoitovaikutuksen pahenemisvaiheisiin havaittiin olevan yhdenmukainen niiden potilaiden alaryhmässä, joilla tauti oli erittäin aktiivinen, kun taas hoitovaikutusta toimintakyvyn jatkuvaan heikkenemiseen (varmistettu 3 kuukauden ajalta) ei ollut selvästi osoitettavissa. Erittäin aktiivinen tauti määriteltiin tutkimusasetelmassa seuraavasti:

- Potilaat, joilla oli vähintään 2 pahenemisvaihetta vuoden aikana ja vähintään yksi aivojen MRI-kuvauksessa todettu Gd-tehosteinen lesio (n = 42 DEFINE-tutkimuksessa; n = 51 CONFIRM-tutkimuksessa) tai
- Potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta asianmukaisesti toteutettuun interferonibeetahoitoon (vähintään yksi hoitovuosi), kun heillä oli ollut vähintään yksi hoidon aikainen pahenemisvaihe edeltävänä vuonna ja vähintään yhdeksän aivojen MRI-tutkimuksessa todettua T2-hyperintensiivistä leesiota tai vähintään yksi Gd-tehosteinen lesio, tai potilaat, joilla pahenemisvaiheiden määrä ei ollut muuttunut tai se oli lisääntynyt vuotta aikaisemmin verrattuna sitä edeltäviin 2 vuoteen (n = 177 DEFINE-tutkimuksessa; n = 141 CONFIRM-tutkimuksessa).

Pediatriset potilaat

Tecfidera-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aaltomaista MS-tautia (relapsoivaa-remittoivaa multippliskleroosia [RRMS]) sairastavilla pediatrisilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa (interferonibeeta-1a) rinnakkaisryhmätutkimuksessa, johon osallistui 10 – < 18-vuotiaita RRMS-potilaita. Sataviisikymmentä potilasta satunnaistettiin saamaan dimetyylifumaraattia (240 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa) tai interferonibeeta-1a:ta (30 mikrog lihakseen kerran viikossa) 96 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ei havaittu viikolla 96 aivojen magneettikuvauksessa uusia tai äskettäin laajentuneita T2-hyperintensiivisiä leesioita. Pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma oli uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden lukumäärä aivojen magneettikuvauksessa viikolla 96. Esitetyt tilastotiedot ovat kuvailevia, koska ensisijaiselle päätetapahtumalle ei ollut määritetty etukäteen konfirmatorista hypoteesia.

Niiden potilaiden osuus hoitoaikien mukaisessa (ITT) populaatiossa, joilla ei ollut uusia tai äskettäin laajentuneita T2-leesioita magneettikuvauksessa viikolla 96 suhteessa lähtötilanteeseen, oli dimetyylifumaraattiryhmässä 12,8 % vs. interferonibeeta-1a-ryhmässä 2,8 %. Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden keskimääräinen lukumäärä viikolla 96 suhteessa lähtötilanteeseen, lähtötilanteen T2-leesioiden lukumäärän ja iän mukaan korjattuna (ITT-populaatio pois lukien potilaat, joilla ei ollut magneettikuvaustuloksia), oli dimetyylifumaraattiryhmässä 12,4 ja interferonibeeta-1a-ryhmässä 32,6.

Kliinisen pahenemisvaiheen todennäköisyys 96 viikon pituisen avoimen tutkimusjakson aikana oli dimetyylifumaraattiryhmässä 34 % ja interferonibeeta-1a-ryhmässä 48 %.

Turvallisuusprofiili Tecfidera-hoitoa saavilla (13 – < 18-vuotiailla) pediatrisilla potilailla oli kvalitatiivisesti yhdenmukainen aikuisilla potilailla aiemmin todetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu dimetyylifumaraatti käy esteraasien välityksellä läpi nopean presysteemisen hydrolyysin ja muuntuu pääasialliseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, joka on myös aktiivinen. Tecfidera-valmisteen suun kautta tapahtuneen annon jälkeen dimetyylifumaraattia ei ole plasmassa mitattavia määriä. Siksi kaikki dimetyylifumaraattiin liittyvät farmakokineettiset analyysit tehtiin plasman monometyylifumaraattipitoisuuksista. Farmakokineettiset tiedot saatiin MS-potilaista ja terveistä vapaaehtoisista.

Imeytyminen

Monometyylifumaraatin T_{max} on 2–2,5 tuntia. Koska Tecfidera- kovat enterokapselit sisältävät mikrotabletteja, joita suojaa enteropäällyste, imeytyminen alkaa vasta, kun tabletit ovat poistuneet mahalaukusta (yleensä alle 1 tunti). Ruoan kanssa annetun annoksen (240 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen MS-potilaiden huippupitoisuuden (C_{max}) mediaani oli 1,72 mg/l ja kokonaisaltistus (käyrän alla oleva pinta-ala (AUC)) 8,02 h.mg/l. Kaiken kaikkiaan C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät tutkituilla annoksilla (120–360 mg) likimäärin suhteessa annokseen. MS-potilailla tehdyissä tutkimuksissa annettiin kaksi 240 mg:n annosta neljän tunnin välein kolme kertaa päivässä toteutettavan hoito-ohjelman mukaisesti. Tämä johti lääkeaineen hyvin vähäiseen kertymiseen elimistöön, mikä suurensi C_{max} -arvon mediaania 12 % verrattuna kahdesti vuorokaudessa annettavaan annostukseen (1,72 mg/l kahdesti vuorokaudessa verrattuna 1,93 mg/l kolme kertaa vuorokaudessa) eikä tällä ollut turvallisuuden liittyviä vaikutuksia.

Ruoka ei vaikuttanut dimetyylifumaraattialtistukseen kliinisesti merkittävästi. Tecfidera on kuitenkin otettava ruoan kanssa, sillä se parantaa siedettävyyttä punastumisen tai maha-suolikanavan haittatapahtumien kannalta (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annetun 240 mg dimetyylifumaraattiannoksen jälkeen on 60–90 l. Monometyylifumaraatista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin yleensä 27–40 %.

Biotransformaatio

Dimetyylifumaraatti metaboloituu ihmisissä valtaosin ja alle 0,1 % annoksesta poistuu muuttumattomana dimetyylifumaraattina virtsaan. Dimetyylifumaraatti metaboloituu aluksi kaikkialla ruoansulatuskanavassa, veressä ja kudoksissa olevien esteraasien välityksellä, ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Metaboloituminen jatkuu edelleen sitruunahappokierrossa ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan. Kerta-annostutkimuksessa, jossa annettiin 240 mg ^{14}C -dimetyylifumaraattia, ihmisen plasmassa esiintyvän pääasiallisen metaboliitin havaittiin olevan glukoosi. Muut verenkierrossa olevat metaboliitit olivat fumaarihappo, sitruunahappo ja monometyylifumaraatti. Fumaarihapon loppupään metabolia tapahtuu sitruunahappokierrossa, jossa hiilidioksidin (CO_2) uloshengitys toimii ensisijaisena poistumisreitinä.

Eliminaatio

Hiilidioksidin (CO_2) uloshengitys on dimetyylifumaraatin ensisijainen poistumisreitti, ja se kattaa 60 % annoksesta. Toissijaisia poistumisreittejä ovat munuaiset (15,5 % annoksesta) ja uloste (0,9 % annoksesta).

Monometyylifumaraatin terminaalinen puoliintumisaika on lyhyt (noin 1 tunti) eikä useimmilla potilailla ole monometyylifumaraattia enää verenkierrossa 24 tunnin kuluttua. Kanta-ainetta tai monometyylifumaraattia ei kerry elimistöön, kun dimetyylifumaraattia annetaan useita annoksia hoito-ohjelman mukaisesti.

Lineaarisuus

Dimetyylifumaraattialtistus suurenee suunnilleen suhteessa annokseen, kun annetaan yksi tai useampi tutkitun suuruinen annos (120–360 mg).

Farmakokinetiikka erityispotilasryhmillä

Varianssianalyysin (ANOVA) tulosten perusteella ruumiinpaino on RRMS-potilaiden altistuksen tärkein kovariaatti (C_{\max} - ja AUC-arvoilla mitattuna), mutta se ei vaikuttanut kliinisissä tutkimuksissa käytettyihin turvallisuus- ja tehomittareihin.

Sukupuoli ja ikä eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi dimetyylifumaraatin farmakokinetiikkaan. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 65-vuotiailla tai sitä vanhemmillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia, kun valmistetta annettiin 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, arvioitiin pienessä, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavilla 13–17-vuotiailla potilailla ($n = 21$). Tecfidera-valmisteen farmakokinetiikka näillä nuorilla potilailla oli yhdenmukainen aikuisilla potilailla aiemmin todetun kanssa (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, mikä vastaa 24 tunnin kokonais-AUC-arvoa 7,24 h.mg/l).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaiset ovat dimetyylifumaraatin toissijainen poistumisreitti, joka kattaa alle 16 % annetusta annoksesta, farmakokinetiikkaa ei tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Koska dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti metaboloituvat esteraasien välityksellä ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan, farmakokinetiikkaa ei tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jäljempänä olevissa kohdissa Toksikologia ja Lisääntymistoksisuus kuvattuja haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä todettiin eläimillä kliinistä altistusta vastaavilla altistustasoilla.

Mutageenisuus

Dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti olivat negatiivisia *in vitro* -testisarjassa (Amesin testi, nisäkässolujen kromosomipoikkeavuudet). Dimetyylifumaraatti oli negatiivinen rotalla tehdyssä *in vivo* -mikrotumamäärityksessä.

Karsinogeenisuus

Dimetyylifumaraattia tutkittiin hiirillä ja rotilla enimmillään kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Dimetyylifumaraattia annettiin suun kautta hiirille annoksina 25, 75, 200 ja 400 mg/kg/vrk ja rotille annoksina 25, 50, 100 ja 150 mg/kg/vrk.

Hiirillä munuaistiehyen karsinooman esiintyvyys suureni annoksella 75 mg/kg/vrk, joka vastaa ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaa altistusta (AUC). Rotilla munuaistiehyen karsinooman ja kiveksen välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien esiintyvyys suureni annoksella 100 mg/kg/vrk, josta aiheutuva altistus on noin kaksinkertainen ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaan altistukseen nähden. Näiden löydösten merkitystä ihmisille aiheutuvan riskin kannalta ei tunneta.

Levyepiteelipapillooman ja -karsinooman esiintyvyys ei-rauhasmahassa (etumahassa) suureni hiirillä ihmiselle suositeltua annosta vastaavalla altistuksella ja rotilla tätä pienemmällä altistuksella (AUC:n perusteella). Ihmisillä ei ole vastinetta jyrksijöiden etumahalle.

Toksikologia

Jyrksijöille, kaniineille ja apinoille annettiin nonkliinisissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattisuspensiota (dimetyylifumaraattia 0,8-prosenttisessa hydroksiopropyylimetyyliseluloosassa) letkuruokintana suun kautta. Pitkäaikaisessa koiratutkimuksessa annettiin dimetyylifumaraattikapseleita suun kautta.

Suun kautta useita dimetyylifumaraattiannoksia saaneilla hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin munuaismuutoksia. Kaikilla lajeilla havaittiin vaurioon viittaavaa munuaistiehyen epiteelin regeneraatiota. Rotilla havaittiin elinikäisen annon yhteydessä (2-vuotinen tutkimus) munuaistiehyen hyperplasiaa. Koirilla, joille annettiin dimetyylifumaraattiannoksia suun kautta päivittäin 11 kuukauden ajan, munuaiskuoren atrofialle laskettu marginaali havaittiin annoksella, joka oli AUC:n perusteella kolminkertainen suositeltuun annokseen nähden. Apinoilla, joille annettiin dimetyylifumaraattiannoksia suun kautta päivittäin 12 kuukauden ajan, havaittiin yksittäisten solujen nekroosia annoksella, joka oli AUC:n perusteella kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Interstitiaalista fibroosia ja munuaiskuoren atrofiaa havaittiin annoksella, joka oli AUC:n perusteella kuusinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Rotilla ja koirilla havaittiin kivesten siementiehyiden epiteelin degeneraatiota. Rotilla havainnot tehtiin suunnilleen suositellulla annoksella ja koirilla annoksella, joka oli kolminkertainen suositeltuun annokseen nähden (AUC:n perusteella). Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Hiirien ja rottien etumahan löydöksiä olivat levyepiteelin hyperplasia ja hyperkeratoosi, tulehdukset sekä levyepiteelipapillooma ja -karsinooma vähintään 3 kuukauden pituisissa tutkimuksissa. Ihmisellä ei ole vastinetta hiirien ja rottien etumahalle.

Lisääntymistoksisuus

Urosrotille suun kautta ennen parittelua ja sen aikana annettu dimetyylifumaraatti (75, 250 ja 375 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (AUC:n perusteella vähintään kaksi kertaa suurempi kuin suositeltu annos). Naarasrotille suun kautta ennen parittelua ja sen aikana annettu dimetyylifumaraatti (25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) jaannon jatkaminen 7. tiineyspäivään asti vähensi kiimavaiheiden määrää 14 vuorokautta kohden ja suurensi suurimmalla tutkitulla annoksella (AUC:n perusteella 11 kertaa suurempi kuin suositeltu annos) niiden eläinten lukumäärää, joiden kiimojen välinen aika oli pitkittänyt. Nämä muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet hedelmällisyyteen tai elinkykyisten sikiöiden määrään.

Dimetyylifumaraatin osoitettiin läpäisevän rottien ja kaniinien istukkakalvon ja pääsevän sikiön vereen; pitoisuuksien suhde sikiön ja emon plasmassa oli rotilla 0,48–0,64 ja kaniineilla 0,1. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu epämuodostumia millään dimetyylifumaraattiannostuksella.

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (annoksina 25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) tiineille rotille organogeneesin aikana AUC:n perusteella neljä kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina aiheutti emolle haittavaikutuksia ja 11 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina sikiön pienipainoisuutta ja luutumisen viivästyneisyyttä (jalkapöydät ja takajalan varvasluut). Pienen sikiöpainon ja viivästyneen luutumisen katsottiin johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta (alentunut paino ja vähentynyt ravinnon nauttiminen).

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (25, 75 ja 150 mg/kg/vrk) tiineille kaniineille organogeneesin aikana ei vaikuttanut alkion ja sikiön kehitykseen, mutta aiheutti AUC:n perusteella seitsemän kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina emon painon alenemista ja lisäksi 16 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina tiineiden keskeytymisiä.

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) rotille tiineyden ja laktaation aikana AUC:n perusteella 11 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina alensi F1-jälkeläisten painoa ja viivästytti F1-urosten sukukypsyyttä. Vaikutuksia F1-jälkeläisten hedelmällisyyteen ei esiintynyt. Jälkeläisten alentuneen painon katsottiin johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta.

Kahdessa nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, joissa dimetyylifumaraattia annettiin päivittäin suun kautta syntymänjälkeisestä päivästä 28 syntymänjälkeiseen päivään 90–93 (vastaa noin 3 vuoden ikää ihmisellä), havaittiin samankaltaista kohde-elinten toksisuutta munuaisissa ja etumahassa kuin aikuisilla eläimillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa dimetyylifumaraatti ei suurimmallakaan annoksella 140 mg/kg/vrk (noin 4,6-kertainen ihmiselle suositeltuun annokseen nähden pediatria potilaita koskevien suppeiden AUC-tietojen perusteella) vaikuttanut kehitykseen, neurologiseen käyttäytymiseen eikä urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Toisessa, nuorilla urosrotilla tehdyssä tutkimuksessa suurimmallakaan dimetyylifumaraattiannoksella 375 mg/kg/vrk (noin 15-kertainen pediatria potilaille suositellusta annoksesta aiheutuvaan oletettuun AUC-arvoon nähden) ei niin ikään havaittu vaikutuksia urosten sukupuolielimiin tai apuelimiin. Nuorilla urosrotilla havaittiin kuitenkin reisiluun ja lannenikamien mineraalimäärän ja -tiheyden pienentymistä. Muutoksia nuorten rottien luuston densitometriassa havaittiin myös diroksimeelifumaraatin suun kautta annon jälkeen. Diroksimeelifumaraatti on toinen fumaarihapon esteri, joka metaboloituu samaksi aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, *in vivo*. Annos, jolla ei ole havaittavia haittavaikutuksia (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) nuorten rottien luuston densitometriaan, vastaa noin 1,5-kertaista pediatria potilaille suositellusta annoksesta aiheutuvaa oletettua AUC-arvoa. Luustovaikutukset saattavat liittyä alentuneeseen painoon, mutta suoran vaikutuksen osuutta ei voida poissulkea. Luustolöydösten merkitys on aikuisten potilaiden kannalta vähäinen. Merkitystä pediatria potilaille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö (enteropäällysteiset mikrotabletit)

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Talkki
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Trietyylisitraatti
Metakryylihapo – metyyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1)
Metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio
Simetikoni
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Briljanttisinen FCF (E 133)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Kapselin painatus (musta muste)

Shellakka
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä lämpöpainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

120 mg kapselit: 14 kapselia PVC/PE/PVDC-PVC-alumiinilämpöpainopakkauksissa.

240 mg kapselit: 56 tai 168 kapselia PVC/PE/PVDC-PVC-alumiinilämpöpainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. tammikuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla "<http://www.ema.europa.eu>".

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Tanska

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 120 mg enterokapseli, kova
dimetyylifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova enterokapseli sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/837/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tecfidera 120 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KUUMASAUMATTU LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 120 mg enterokapseli, kova
dimetyylifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu
Ilta
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aurinko symbolina

Kuu symbolina

14 kovaa enterokapselia

Suun kautta

Yksi kapseli sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 120 mg
dimethylis fumaras

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 240 mg enterokapseli, kova
dimetyylifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova enterokapseli sisältää 240 mg dimetyylifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa enterokapselia
168 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä lämpinopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tecfidera 240 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KUUMASAUMATTU LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 240 mg enterokapseli, kova
dimetyylifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu
Ilta
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aurinko symbolina

Kuu symbolina

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecfidera 240 mg
dimethylis fumaras

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tecfidera 120 mg enterokapseli, kova
Tecfidera 240 mg enterokapseli, kova
dimetyylifumaraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tecfidera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tecfidera-valmistetta
3. Miten Tecfidera-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tecfidera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tecfidera on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tecfidera on

Tecfidera on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena **dimetyylifumaraattia**.

Mihin Tecfidera-valmistetta käytetään

Tecfidera-valmistetta käytetään aaltomaisen (relapsoivan–remittoivan) multippeliskleroosin eli MS-taudin hoitoon vähintään 13-vuotiaille potilaille.

MS-tauti on pitkäaikais sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon, esimerkiksi aivoihin ja selkäyttimeen. Aaltomaiselle MS-taudille tyypillisiä piirteitä ovat toistuvat hermosto-oireiden pahenemisvaiheet (relapsit). Oireet vaihtelevat potilaskohtaisesti, mutta yleensä niitä ovat kävelyvaikeudet sekä tasapaino- ja näköhäiriöt (esim. hämärtynyt näkö tai näkeminen kahtena). Nämä oireet saattavat hävitä täysin, kun pahenemisvaihe on ohi, mutta jotkin ongelmista saattavat jäädä pysyviksi.

Miten Tecfidera vaikuttaa

Tecfidera näyttää vaikuttavan estämällä elimistön puolustusjärjestelmää vaurioittamasta aivoja ja selkäydintä. Tämä saattaa myös viivästyttää MS-taudin pahenemista myöhemmin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tecfidera-valmistetta

Älä ota Tecfidera-valmistetta

- jos olet allerginen dimetyylifumaraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinun epäillään kärsivän harvinaisesta aivoinfektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML), tai jos PML on vahvistettu.

Varoitukset ja varotoimet

Tecfidera saattaa vaikuttaa **veren valkosolumäärään, munuaisiin ja maksaan**. Ennen kuin aloitat Tecfidera-kapseleiden ottamisen, lääkäri määrää verikokeen veren valkosolumäärän sekä munuaisten ja maksan toiminnan selvittämiseksi. Lääkäri tarkistaa nämä verikokeet säännöllisesti hoidon aikana. Jos valkosolumäärä pienenee hoidon aikana, lääkäri voi harkita lisäanalyysitoimia tai hoidon lopettamista.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Tecfidera-valmistetta, jos sinulla on

- vaikea-asteinen **munuaissairaus**
- vaikea-asteinen **maksasairaus**
- **maha-** tai **suolistosairaus**
- vakava **infektio** (esim. keuhkokuume).

Tecfidera-hoidon yhteydessä saattaa ilmetä vyöruusu (*herpes zoster* -infektio). Joissain tapauksissa on esiintynyt vakavia liitännäistauteja. Jos epäilet, että sinulla on vyöruusun oireita, **ilmoita siitä lääkärille välittömästi**.

Jos epäilet, että MS-tautisi on pahenemassa (esim. heikkoutta tai näkömuutoksia) tai jos huomaat uusia oireita, keskustele asiasta lääkärin kanssa viipymättä, sillä nämä saattavat olla harvinaisen aivoinfektion, progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), oireita. PML on vakava sairaus, joka saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan.

Psoriaasin (ihotauti) hoitoon käytettävän dimetyylifumaraattia sisältävän lääkkeen ja muiden fumaarihapon estereiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvinaista mutta vakavaa munuaissairautta (Fanconin oireyhtymä). Jos huomaat virtsaavasi tavanomaista enemmän, olevasi tavallista janoisempi ja juovasi normaalia enemmän tai lihastesi tuntuvan tavallista heikommilta tai jos sinulle tulee luunmurtuma tai sinulla on särkyä ja kipua, keskustele lääkärin kanssa mahdollisimman pian, jotta näitä voidaan tutkia.

Lapset ja nuoret

Edellä mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat myös lapsia. Tecfidera-valmistetta voidaan käyttää vähintään 13-vuotiaille lapsille ja nuorille. Alle 10-vuotiaista lapsista ei ole tietoja saatavilla.

Muut lääkevalmisteet ja Tecfidera

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- **fumaarihapon estereitä** (fumaraatteja) sisältäviä psoriaasilääkkeitä
- **elimistön immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä**, mukaan lukien **muuta MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä**, kuten fingolimodia, natalitsumabia, teriflunomidia, alemtutsumabia, okrelitsumabia tai kladribiinia, tai joitakin yleisesti käytettäviä **syöpälääkkeitä** (rituksimabia tai mitoksantronia)
- **munuaisiin vaikuttavia lääkkeitä**, mukaan lukien jotkin **antibiootit** (infektioiden hoitoon), **nesteenpoistoläkkeet, tietyn tyyppiset kipulääkkeet** (esim. ibuprofeeni ja muut samankaltaiset tulehduskipulääkkeet, käsikauppalääkkeet mukaan lukien) ja **litiumia** sisältävät lääkkeet

- Tietyn tyyppisten rokotteiden (*elävien rokotteiden*) antamista Tecfidera-valmisteen käytön aikana pitää välttää, koska se saattaa altistaa sinut infektiolle. Lääkäri kertoo, voidaanko sinulle antaa muun tyyppisiä rokotteita (rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia).

Tecfidera alkoholin kanssa

Vahvojen (alkoholia yli 30 tilavuusprosenttia sisältävien) alkoholijuomien käyttöä on vältettävä tunnin ajan Tecfidera-kapselien ottamisesta, lukuun ottamatta pieniä (alle 50 ml:n) määriä, sillä alkoholilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän lääkkeen kanssa. Samanaikaisesta käytöstä voi aiheutua mahatulehdus (*gastriitti*), erityisesti sellaisille henkilöille, jotka ovat alttiita gastriitille.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Tecfidera-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko Tecfidera-kapselien vaikuttava aine rintamaitoon. Tecfidera-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitääkö sinun lopettaa imetys vai Tecfidera-hoito. Tällöin on punnittava imetyksestä lapselle koituvaa hyötyä suhteessa sinulle hoidosta koituvaan hyötyyn.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tecfidera-valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei tiedetä. Tecfidera ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

3. Miten Tecfidera-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aloitusannos

120 mg kahdesti päivässä.

Käytä tätä aloitusannostusta 7 päivän ajan. Ota sen jälkeen tavanomainen annos.

Tavanomainen annos

240 mg kahdesti päivässä.

Tecfidera otetaan suun kautta.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä jaa, murskaa, liuota, imeskele tai pureskele kapselia, sillä se saattaa lisätä joitakin haittavaikutuksia.

Ota Tecfidera ruoan kanssa – se voi auttaa vähentämään joitakin hyvin yleisiä haittavaikutuksia (lueteltu kohdassa 4).

Jos otat enemmän Tecfidera-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta kapselia, **ota heti yhteyttä lääkäriin**. Sinulla voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin mitä on kuvattu jäljempänä olevassa kohdassa 4.

Jos unohtat ottaa Tecfidera-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, **älä ota kaksinkertaista annosta**.

Voit ottaa unohtuneen annoksen, jos annosten väliin jää vähintään 4 tuntia. Muutoin odota seuraavaa hoitoaikataulun mukaista annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Tecfidera saattaa pienentää veren valkosolumäärää. Pieni valkosolumäärä voi suurentaa infektiovaaraa, mukaan lukien erään harvinaisen aivojen infektiön eli progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) vaaraa. PML saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan. PML:ää on esiintynyt 1–5 vuotta kestäneen hoidon jälkeen, joten lääkärisi tulisi jatkaa valkosoluarvojesi seurantaan koko hoidon ajan, ja sinun tulee kiinnittää huomiota alla kuvattuihin mahdollisiin PML-oireisiin. PML:n riski saattaa olla suurentunut, jos olet aiemmin ottanut lääkettä, joka heikentää kehosi immuunijärjestelmän toimintaa.

PML:n oireet voivat olla samankaltaisia MS-taudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa. Näitä oireita voivat olla kehon toispuoleinen heikkous tai sen paheneminen, kömpelyys, näön, ajattelukyvyyn tai muistin muutokset, sekavuus tai persoonallisuuden muutos tai puhe- ja kommunikointivaikeudet, jotka kestävät kauemmin kuin muutaman päivän. Jos uskot, että MS-tautisi on pahenemassa tai jos huomaat uusia oireita Tecfidera-hoidon aikana, on erittäin tärkeää, että keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian. Keskustele myös kumppanisi tai sinua hoitavien henkilöiden kanssa, ja kerro heille hoidostasi. Sinulle saattaa ilmaantua oireita, joita et huomaa itse.

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista**

Vaikeat allergiset reaktiot

Saatavissa oleva tieto ei riitä vaikeiden allergisten reaktioiden esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

Kasvojen tai kehon punoitus (*punastuminen*) on hyvin yleinen haittavaikutus. Jos punastumisen yhteydessä kuitenkin esiintyy punoittavaa ihottumaa tai nokkosihottumaa **ja** sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turvotus (*angioedeema*)
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus (*dyspnea, hypoksia*)
- huimaus tai tajunnanmenetytys (*hypotensio*)

silloin kyseessä saattaa olla vaikea allerginen reaktio (*anafylaksia*)

→ **Lopeta Tecfidera-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä *useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä*:

- kasvojen punoitus (*punastuminen*) tai lämmön, kuumotuksen, poltteen tai kutinan tunne kehossa
- ripuli
- pahoinvointi
- mahakipu tai -kouristukset.

→ **Lääkkeen ottaminen ruoan kanssa** voi vähentää edellä mainittuja haittavaikutuksia.

Virtsakoetuloksissa näkyy Tecfidera-hoidon aikana hyvin yleisesti ketoneiksi kutsuttuja aineita, joita elimistö tuottaa luontaisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, miten näitä haittavaikutuksia voidaan hoitaa. Lääkäri saattaa pienentää annostasi. Älä pienennä annostasi, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä *enintään 1 ihmisellä 10:stä*:

- maha-suolitulehdus (*gastroenteriitti*)
- oksentelu
- ruoansulatushäiriö (*dyspepsia*)
- mahan limakalvon tulehdus (*gastriitti*)
- maha-suolikanavan oire
- polttava tunne
- kuumat aallot, kuumuuden tunne
- ihon kutina
- ihottuma
- vaaleanpunertavat tai punertavat läiskät iholla (*eryteema*)
- hiustenlähtö (*alopecia*)

Haittavaikutukset, jotka voidaan todeta veri- tai virtsakokeissa

- veren valkosolujen vähyys (*lymfopenia, leukopenia*). Veren valkosolujen vähyys voi tarkoittaa, että elimistösi vastustuskyky infektioita vastaan on heikentynyt. Jos sinulla on vakava infektio (esim. keuhkokuume), kerro siitä heti lääkärille.
- proteiinia (*albumiinia*) virtsassa
- maksaentsyymien (*ALAT, ASAT*) suurentunut pitoisuus veressä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä *enintään 1 ihmisellä 100:sta*:

- allergiset reaktiot (*yliherkkyys*)
- verihiutaleiden väheneminen.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksatulehdus ja maksaentsyymitasojen nousu (*ALAT tai ASAT yhdessä bilirubiinin kanssa*)
- vyöruusu (*herpes zoster* -infektio), jonka oireita voivat olla rakkulat, ihon kirvely, kutina tai kipu, jotka ilmenevät tyypillisesti kehon yläosan tai kasvojen toisella puolella, ja muut oireet, kuten kuume ja voimattomuus infektion alkuvaiheessa, joita seuraa tunnottomuus, kutina tai punaiset laikut ja voimakas kipu
- voimakas, vetinen nuha (*rinorrea*).

Lapset (vähintään 13-vuotiaat) ja nuoret

Edellä luetellut haittavaikutukset koskevat myös lapsia ja nuoria.

Joitakin haittavaikutuksia raportoitiin useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Niitä olivat esimerkiksi päänsärky, mahakipu tai -kouristukset, oksentelu, kurkkukipu, yskä ja kivuliaat kuukautiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tecfidera-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tecfidera sisältää

Vaikuttava aine on dimetyylifumaraatti.

Tecfidera 120 mg: yksi kapseli sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.

Tecfidera 240 mg: yksi kapseli sisältää 240 mg dimetyylifumaraattia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, talkki, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, trietyylisitraatti, metakryylihapo – metyyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1), metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio, simetikoni, natriumlauryylisulfaatti, polysorbaatti 80, liivate, titaanidioksidi (E 171), briljanttisininen FCF (E 133), keltainen rautaoksidi (E 172), shellakka, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tecfidera 120 mg kovat enterokapselit ovat valkovihreitä kapseleita, joissa on merkintä "BG-12 120 mg". Niitä on saatavana 14 kapselin pakkauksissa.

Tecfidera 240 mg kovat enterokapselit ovat vihreitä kapseleita, joissa on merkintä "BG-12 240 mg". Niitä on saatavana 56 tai 168 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Tanska

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

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 765740

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.