

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tecfidera 120 mg magasýrupolin hörð hylki
Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Tecfidera 120 mg magasýrupolin hörð hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 120 mg dímetýlfúmarat (dimethyl fumarate).

Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 240 mg dímetýlfúmarat (dimethyl fumarate).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki

Tecfidera 120 mg magasýrupolin hörð hylki

Græn og hvít magasýrupolin hörð hylki, stærð 0, með áletruninni „BG-12 120 mg“ sem innihalda örtöflur.

Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki

Græn magasýrupolin hörð hylki, stærð 0, með áletruninni „BG-12 240 mg“ sem innihalda örtöflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tecfidera er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum hjá fullorðnum sjúklingum (sjá mikilvægar upplýsingar um staðfesta virkni hjá sjúklingahópum í kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð MS-sjúkdóms.

Skammtar

Upphafsskammtur er 120 mg tvisvar á dag. Eftir 7 daga skal auka skammtinn að ráðlögðum viðhaldsskammti, 240 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt á ekki að tvöfalda skammt. Sjúklingurinn má eingöngu taka skammtinn sem gleymdist ef hann lætur 4 klst. líða á milli skamta. Að öðrum kosti þarf sjúklingurinn að bíða fram að næsta áætlaða skammti.

Með því að minnka skammtinn tímabundið niður í 120 mg tvisvar á dag má hugsanlega draga úr húðroða og aukaverkunum frá meltingarvegi. Skipta skal aftur yfir í ráðlagðan viðhaldsskammt, 240 mg tvisvar á dag, innan eins mánaðar.

Taka skal Tecfidera með fæðu (sjá kafla 5.2). Þol gegn húðroða eða aukaverkunum frá meltingarvegi kann að aukast með því að taka Tecfidera inn með fæðu (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Tecfidera var útsetning sjúklinga 55 ára og eldri takmörkuð og fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri var ekki nægilegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2). Miðað við verkunarhátt virka efnisins liggja engar fræðilegar ástæður fyrir því að aðlaga skammta fyrir aldraða.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á Tecfidera hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Samkvæmt klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum þarf ekki að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2). Þó skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecfidera hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 18 ára.

Þeim upplýsingum sem nú liggja fyrir er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta. Notkun Tecfidera á ekki við hjá börnum yngri en 10 ára til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hylkið skal gleypa í heilu lagi. Ekki má kremja, brjóta, leysa upp, sjúga eða tyggja hylkið eða innihald þess þar sem sýruhjúpur örtaflnanna dregur úr ertandi áhrifum í meltingarvegi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðrannsóknir/mælingar

Greint hefur verið frá breytingum í nýrnaprófunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.8). Klínísk áhrif þessara breytinga eru ekki þekkt. Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín, köfnunarefni úr þvagefni í blóði og þvagannsókn) áður en meðferð hefst, eftir meðferð í 3 og 6 mánuði, með 6 til 12 mánaða millibili þar á eftir og eftir því sem klínískt á við.

Lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. hækkuð gildi lifrarensíma (≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis (ULN)) og hækun á heildarmagni gallrauða (≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegs gildis), geta orsakast af meðferð með dímetýlfúmarati. Einkenni geta komið strax fram, eftir nokkrar vikur eða eftir lengri tíma. Komið hefur í ljós að aukaverkanir hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt. Ráðlagt er að meta amínótransferasa í sermi (t.d. alanín amínótransferasa (ALT), aspartat amínótransferasa (AST)) og heildarmagn gallrauða áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og eftir því sem klínískt á við.

Sjúklingar sem fá meðferð með Tecfidera geta þróað með sér alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð (sjá kafla 4.8). Dímetýlfúmarat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með lítinn eitilfrumufjölda áður en meðferð hefst og því skal gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Heildarblóðkornatalning, þar með talið á eitilfrumnafjölda, þarf að liggja fyrir áður en meðferð með

Tecfidera er hafin. Ef eitilfrumnafjöldi er undir eðlilegum mörkum skal ljúka við að gera ítarlegt mat á hugsanlegum orsökum áður en meðferð með Tecfidera er hafin.

Þegar meðferð hefur verið hafin þarf að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið á eitilfrumnafjölda, á þriggja mánaða fresti.

Íhuga skal að gera hlé á meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9/l$ lengur en í 6 mánuði samfelld. Endurmeta skal samband ávinnings og áhættu af meðferð í viðræðum við sjúklinginn, með samanburði við aðra meðferðarmöguleika. Endurmatið getur falið í sér klíniska þætti, mat á rannsóknarniðurstöðum og myndgreiningu. Ef meðferð er haldið áfram þrátt fyrir viðvarandi eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9/l$ er ráðlagt að hafa aukið eftirlit (sjá einnig undirkaflann um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu). Fylgjast skal með eitilfrumnafjölda þar til bati hefur náðst. Ef engir aðrir meðferðarkostir eru fyrir hendi þegar bati hefur náðst skal ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð á ný með Tecfidera eða ekki eftir að meðferð lauk byggð á klínísku mati.

Meta skal ávinning/áhættu hjá sjúklingum sem hafa eitilfrumnafjölda $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og $< 0,8 \times 10^9/l$ lengur en í sex mánuði.

Segulómun (MRI)

Grunngildi segulómunar þarf að liggja fyrir til hliðsjónar áður en meðferð með Tecfidera er hafin (yfirleitt innan 3 mánaða). Íhuga skal þörf á frekari segulómun samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum í hverju landi. Íhuga má segulómun sem hluta af frekara eftirliti hjá sjúklingum sem teljast vera í aukinni áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef klínískt rökstuddur grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal sjúkdómsgreining tafarlaust gerð með segulómun.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram með dímetýlfúmarati og öðrum lyfjum sem innihalda fúmarat við miðlungsmikla til alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking sem John-Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur aðeins komið fram samhliða John-Cunningham veirusýkingu. Ef prófað er fyrir JC-veiru skal hafa í huga að áhrif eitilfrumnafæðar á JC-mótefnaprófanir hafa ekki verið rannsakaðar hjá sjúklingum sem fá dímetýlfúmarat. Einnig skal athuga að neikvæð mótefnapróf gegn JC-veiru (þegar eitilfrumnafjöldi er eðlilegur) útiloka ekki möguleika á síðari JC-sýkingum.

Við fyrstu einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með Tecfidera og framkvæma þarf viðeigandi greiningarrannsóknir. Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð köstum MS-sjúkdóms. Dæmigerð einkenni sem tengjast ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru margbreytileg, aukast á nokkrum dögum eða vikum og eru m.a. aukið máttleysi í annarri hlið líkamans eða klunnalegar útlímahreyfingar, sjóntruflanir og breytt hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga.

Fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi Tecfidera þegar sjúklingar hafa skipt úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð yfir í Tecfidera. Þáttur fyrri ónæmisbælandi meðferðar í þróun ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem nota dímetýlfúmarat er ekki þekktur. Þegar sjúklingar skipta úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð yfir í meðferð með Tecfidera skal taka tillit til helmingunartíma og verkunarháttar fyrri meðferðarinnar til þess að forðast viðbótar áhrif á ónæmiskerfið um leið og dregið er úr hættu á endurvirkjun MS-sjúkdómsins.

Ráðlagt er að gera heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með Tecfidera er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá Blóðrannsóknir/mælingar hér fyrir ofan).

Yfirleitt er hægt að byrja að nota Tecfidera um leið og hætt er að nota interferón eða glatíramerasetat.

Alvarlega skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á Tecfidera hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar við meðhöndlun slíkra sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Virkur alvarlegur sjúkdómur í meltingarfærum

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á Tecfidera hjá sjúklingum með virkan alvarlegan sjúkdóm í meltingarfærum og skal því gæta varúðar við meðhöndlun slíkra sjúklinga.

Roði

Í klínískum rannsóknum reyndust 34% sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera finna fyrir húðroða. Roðinn var vægur eða í meðallagi alvarlegur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fundu fyrir roða. Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við dímetýlfúmarat komi fram fyrir tilstilli prostaglandína. Meðferð í stuttan tíma með 75 mg af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpaðri, gæti gagnast sjúklingum sem fá óbærilegan húðroða (sjá kafla 4.5). Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum dró úr tíðni og alvarleika húðroða á meðan inntöku stóð.

Þrír af þeim 2.560 sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati í klínískum rannsóknum fundu fyrir alvarlegum roðaeinkennum sem voru líklega ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi tilvik voru ekki lífshættuleg en leiddu til sjúkrahússinnlagnar. Læknar sem ávísa og sjúklingar skulu hafa gætur á þessari hættu ef alvarleg húðroðaeinkenni koma fram (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Bráðaofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkra viðbragða eftir gjöf Tecfidera eftir markaðssetningu. Einkenni geta m.a. verið mæði, súrefnisskortur, lágþrýstingur, ofnæmisbjúgur, útbrot eða ofsakláði. Verkunarháttur bráðaofnæmis af völdum dímetýlfúmarats er ekki þekktur. Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram eftir fyrsta skammtinn en geta einnig komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur og geta verið alvarlegar og lífshættulegar. Ráðleggja skal sjúklingum að hætta notkun Tecfidera og leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni bráðaofnæmis. Ekki skal hefja meðferðina á ný (sjá kafla 4.8).

Sýkingar

Í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni sýkinga (60% miðað við 58%) og alvarlegra sýkinga (2% miðað við 2%) svipuð hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera og þeim sem fengu lyfleysu, í sömu röð. Hins vegar, vegna ónæmisstýrandi eiginleika Tecfidera (sjá kafla 5.1), skal íhuga að hætta meðferð með Tecfidera og endurmeta ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin að nýju ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu. Gefa skal sjúklingum sem fá Tecfidera fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga. Sjúklingar sem eru með alvarlegar sýkingar mega ekki hefja meðferð með Tecfidera fyrr en sýkingin er horfin.

Tíðni alvarlegra sýkinga jókst ekki hjá sjúklingum sem voru með eítílfrumufjölda $<0,8 \times 10^9/l$ eða $<0,5 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.8). Ef meðferð er haldið áfram þegar miðlungsmikil eða alvarleg langvarandi eítílfrumnafæð er til staðar er ekki hægt að útiloka hættuna á tækifærissýkingu, þ.m.t. ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá kafla 4.4, undirkaflann Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga).

Upphaf meðferðar

Hefja skal meðferð með Tecfidera smám saman til að draga úr tíðni roða og aukaverkana frá meltingarvegi (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun Tecfidera samhliða æxlishefjandi eða ónæmisbælandi meðferð og því skal gæta varúðar við notkun samhliða slíkrri meðferð. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi tengdist samhliða meðferð við köstum með barksteragjöf í bláæð í stuttum lotum ekki klínískt marktækri aukningu á sýkingum.

Íhuga má gjöf dauðra bóluefna samkvæmt bólusetningaráætlunum í viðkomandi landi meðan á meðferð með Tecfidera stendur. Í klínískri rannsókn á alls 71 sjúklingi með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum varð sambærileg ónæmissvörun (skilgreind sem ≥ 2 -föld aukning á mótefnatíter eftir bólusetningu frá því fyrir bólusetningu) hjá sjúklingum sem fengu 240 mg tvisvar á sólarhring af Tecfidera í að minnsta kosti 6 mánuði (n=38) eða ópegýlerað interferón í að minnsta kosti 3 mánuði (n=33), við stífkrampaafetri (endursvarsmótefnavaka (recall antigen)) og við samtengdu meningókokka C fjölsykrubóluefni (nýjum mótefnavaka (neoantigen)), en ónæmissvörunin við mismunandi sermisgerðum af ósamtengdu 23-gildu pneumókokkafjölsykrubóluefni (T-frumu óháðum mótefnavaka) var breytileg í báðum meðferðarhópunum. Jákvæð ónæmissvörun skilgreind sem ≥ 4 -föld aukning á mótefnatíter við bóluefnunum þremur náðist hjá færri einstaklingum í báðum meðferðarhópunum. Örlítill tölulegur munur greindist á svörun við stífkrampaafetri og pneumókokkafjölsykrum af sermisgerð 3, ópegýleruðu interferóni í hag.

Engar klínískar niðurstöður liggja fyrir um verkun og öryggi notkunar lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Tecfidera. Lifandi bóluefnum gæti fylgt aukin áhætta á klínískri sýkingu og því skal ekki gefa þau sjúklingum sem fá meðferð með Tecfidera nema í undantekningartilfellum, þegar þessi áhætta telst vera minni en hættan sem stafar að sjúklingi sem ekki fær bóluefni.

Forðast skal samhliða notkun annarra fúmarínsýruafleiðna (til staðbundinnar eða almennrar notkunar) við meðferð á Tecfidera.

Dímetylfúmarat í mönnum umbrotnar að mestu af esterösum áður en það berst í blóðrás og umbrotnar enn frekar í hringrás þríkarboxýlsýru án áhrifa cytókróm P450 kerfisins (CYP). Hætta á milliverkunum lyfja greindist ekki í *in vitro* CYP-hömlunar og -virkjunarrannsóknum, p-glykópróteinrannsókn eða rannsóknum á próteinbindingu dímetylfúmarats og mónómetylfúmarats (aðalumbrotsefni dímetylfúmarats).

Klínískar prófanir voru gerðar á lyfjum sem venjulega eru gefin sjúklingum með MS-sjúkdóm, interferón beta-1a í vöðva og glatíramerasetat í vöðva, í leit að milliverkunum við dímetylfúmarat. Þær höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf dímetylfúmarats.

Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við Tecfidera komi fram fyrir tilstilli prostaglandína. Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði gjöf 325 mg (eða jafngildi þeirra) af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpaðri, 30 mínútum áður en Tecfidera var tekið, annars vegar í fjóra daga og hins vegar í 4 vikur, ekki áhrif á lyfjahvörf Tecfidera. Íhuga skal mögulega áhættu meðferðar með asetýlsalisýlsýru áður en hún er notuð samhliða Tecfidera hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum. Samfelld langtímanotkun (> 4 vikur) asetýlsalisýlsýru hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eiturvefni á nýru (svo sem amínóglykósíði, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi gigtarlyfjum eða lítíum) kann að auka hættu á aukaverkunum á nýru (t.d. próteinmigu, sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum sem nota Tecfidera (sjá kafla 4.4. Blóðrannsóknir/mælingar).

Hófleg neysla áfengis hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir dímetylfúmarati og tengdist ekki auknum aukaverkunum. Forðast skal mikla neyslu óblandaðra sterkra áfengra drykkja (með meira en 30% áfengismagn) innan klukkustundar frá því að Tecfidera er tekið, þar sem áfengi getur aukið aukið tíðni aukaverkana frá meltingarvegi.

In vitro CYP-virkjunarprófanir sýndu ekki fram á milliverkun Tecfidera og getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Þegar Tecfidera var gefið samtímis samsettu getnaðarvarnarlyfi til inntöku (norgestimati og etinýlestradíóli), í *in vivo* rannsókn, kom engin breyting fram sem skiptir máli fyrir útsetningu getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem innihalda önnur prógesterón, samt sem áður er ekki búist við að Tecfidera hafi áhrif á útsetningu þeirra.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dímetýlfúmarats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Tecfidera er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvarnir (sjá kafla 4.5). Þungaðar konur ættu ekki að nota Tecfidera nema brýna nauðsyn beri til og hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort dímetýlfúmarat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Tecfidera.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif dímetýlfúmarats á frjósemi manna. Gögn úr forklínískum rannsóknum benda ekki til þess að dímetýlfúmarat tengist aukinni hættu á minnkaðri frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tecfidera hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna hæfni til aksturs og notkunar véla en engin áhrif sem gætu hugsanlega haft áhrif á þessa hæfni reyndust vera tengd dímetýlfúmarati í klínískum rannsóknum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismati

Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 10\%$) hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati voru roði í húð og aukaverkanir frá meltingarvegi (þ.e. niðurgangur, ógleði, kviðverkir, verkur ofarlega í kvið). Roði og aukaverkanir frá meltingarvegi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá sjúklingum sem finna fyrir roða og aukaverkunum frá meltingarvegi gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með Tecfidera. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt (tíðni $> 1\%$) hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera voru húðroði (3%) og aukaverkanir frá meltingarvegi (4%).

Alls hafa 2468 sjúklingar fengið Tecfidera í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og klínískum rannsóknum án samanburðar, með eftirfylgni í allt að 4 ár og heildarútsetningu í 3588 mannsár. Um það bil 1056 sjúklingar hafa hlotið meðferð með Tecfidera lengur en 2 ár. Niðurstöður klínískra rannsókna án samanburðar eru í samræmi við niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu.

Samantekt aukaverkana í töflu

Þær aukaverkanir sem oftast var greint frá fyrir Tecfidera miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu eru sýndar í töflunni hér á eftir. Þessar upplýsingar eru fengnar úr tveimur tvíblindum 3. stigs klínískum lykilrannsóknnum með lyfleysu þar sem alls 1529 hlutu meðferð með Tecfidera í allt að 24 mánuði og heildarútsetning var 2371 mannr (sjá kafla 5.1). Lýsing á tíðni í eftirfarandi töflu er byggð á 769 sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera 240 mg, tvisvar á dag, og 771 sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Tíðni aukaverkana hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Maga- og garnabólga	Algengar
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga ¹	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar
	Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmi ¹	Tíðni ekki þekkt
	Mæði ¹	Tíðni ekki þekkt
	Súrefnisskortur ¹	Tíðni ekki þekkt
	Lágbrýstingur ¹	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisbjúgur ¹	Tíðni ekki þekkt	
Taugakerfi	Sviðatilfinning	Algengar
Æðar	Roði í húð	Mjög algengar
	Hitastypa	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Verkur ofarlega í kvið	Mjög algengar
	Kviðverkir	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
	Meltingarónot	Algengar
	Magabólga	Algengar
	Meltingarkvilli	Algengar
Lifur og gall	Aukinn aspartatamínótransferasi	Algengar
	Aukinn alanínamínótransferasi	Algengar
	Lifrarskemmdir af völdum lyfja ¹	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Kláði	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Roðapöt	Algengar
Nýru og þvagfæri	Próteinmiga	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hitatilfinning	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Ketón í þvagi	Mjög algengar
	Albúmín í þvagi	Algengar
	Fækkun hvítra blóðkorna	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Roði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni húðroða (34% miðað við 4%) og hitasteypu (7% miðað við 2%) meiri hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera miðað við lyfleysu. Roða er yfirleitt lýst sem húðroða eða hitasteypu en getur innifalið önnur einkenni (t.d. hitatilfinningu, húðroða, kláða og sviðatilfinningu). Roði kemur yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá þeim sjúklingum sem finna fyrir roða gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með Tecfidera. Roðinn var vægur eða í meðallagi alvarlegur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fundu fyrir roða. 3% sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera hættu meðferð vegna húðroða. Alvarlegur roði, sem getur einkennst af roðapoti, útbrotum og/eða kláða, sást hjá minna en 1% sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Meltingarfæri

Tíðni aukaverkana frá meltingarvegi, t.d. niðurgangur (14% miðað við 10%), ógleði (12% miðað við 9%), verkur ofarlega í kvið (10% miðað við 6%), kviðverkir (9% miðað við 4%), uppköst (8% miðað við 5%) og meltingartruflanir (5% miðað við 3%) var meiri hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera miðað þá sem fengu lyfleysu. Aukaverkanir frá meltingarvegi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá sjúklingum sem finna fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með Tecfidera. Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi voru þær vægar eða miðlungi alvarlegar. Fjögur prósent (4%) sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera hættu meðferð vegna aukaverkana frá meltingarvegi. Tíðni alvarlegra aukaverkana frá meltingarvegi, þar á meðal magabólgu og maga- og garnabólgu, var 1% hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera (sjá kafla 4.2).

Lifrarstarfsemi

Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu var meirihluti sjúklinga með hækkun á lifrartransamínasa sem var <3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis (ULN). Aukin tíðni hækkunar á lifrartransamínösum hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera miðað við þá sem fengu lyfleysu var aðallega á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Aukning á alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis greindist, í sömu röð, hjá 5% og 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% og 2% sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera. $<1\%$ hættu meðferð vegna hækkunar á lifrartransamínasa. Hlutfallið var sambærilegt á milli sjúklinga sem hlutu meðferð með Tecfidera og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tekið eftir hækkun á transamínösum sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis með samtímis aukningu á heildarmagni gallrauða sem var >2 sinnum efri mörk eðlilegs gildis í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Eftir markaðssetningu Tecfidera hefur verið greint frá hækkuðum gildum lifrarensíma og tilvikum lifrarskemmda af völdum lyfja (hækkun á transamínösum sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis með samtímis aukningu á heildarmagni gallrauða sem var >2 sinnum efri mörk eðlilegs gildis), sem gekk til baka þegar meðferð með Tecfidera var hætt.

Eitilfrumnaefæð

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru gildi fyrir eitilfrumur eðlileg hjá flestum sjúklingum (>98%) áður en meðferð hófst. Þegar meðferð hófst með Tecfidera minnkaði meðalgildi eitilfrumna fyrsta árið en náði jafnvægi þar á eftir. Að meðaltali minnkaði eitilfrumna fjöldi um u.þ.b. 30% af grunnildi. Meðal- og miðgildi eitilfrumna fjölda voru innan eðlilegra marka. Eitilfrumna fjöldi greindist $<0,5 \times 10^9/l$ hjá <1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% sjúklinga sem fengu Tecfidera. Eitilfrumna fjöldi greindist $<0,2 \times 10^9/l$ hjá 1 sjúklingi sem fékk Tecfidera en engum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum (með og án samanburðar) höfðu 9% sjúklinganna eitilfrumna fjölda sem var $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og $<0,8 \times 10^9/l$ í a.m.k. sex mánuði; 2% sjúklinganna höfðu eitilfrumna fjölda $<0,5 \times 10^9/l$ í a.m.k. sex mánuði og í þessum hópi hélst eitilfrumna fjöldinn hjá meirihluta sjúklinga $<0,5 \times 10^9/l$ með áframhaldandi meðferð.

Ágeng fjöhlreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram við miðlungsmikla til alvarlega langvarandi eitilfrumnaefæð (sjá kafla 4.4).

Frávík í rannsóknarniðurstöðum

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu mældist ketón í þvagi (1+ eða meira) hærra hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera (45%) miðað við þá sem fengu lyfleysu (10%). Engar óæskilegar klínískar afleiðingar komu fram í klínískum rannsóknum.

Gildi 1,25-díhýdroxývítamíns D lækkuðu hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera miðað við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar lækkunar frá grunnildi á tveimur árum var 25% miðað við 15%) og gildi paratýróíðhormóns (PTH) hækkaði hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með Tecfidera miðað við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar hækkunar frá grunnildi á tveimur árum var 29% miðað við 15%). Meðalgildi beggja þátta voru innan eðlilegra marka.

Skammvinn aukning á meðalfjölda eósínfíkla kom fram á fyrstu 2 mánuðum meðferðar.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecfidera hjá börnum yngri en 18 ára með MS-sjúkdóm. Í lítilli 24 vikna opinni rannsókn án samanburðar, hjá börnum á aldrinum 13 til 17 ára með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (sem fengu 120 mg tvisvar á dag í 7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag fram til loka meðferðarinnar; öryggisþýði, n=22), virtist öryggissnið hjá börnum vera svipað og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnunartilfellum af Tecfidera. Einkenni sem lýst var í þeim tilvikum voru í samræmi við þekktar aukaverkanir fyrir Tecfidera. Ekki eru þekkt nein meðferðarúrræði til að auka útskilnað Tecfidera og ekkert þekkt mótefni er til. Komi til ofskömmtnunar er ráðlegt að hefja stuðningsmeðferð við klínískum einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX09

Verkunarháttur

Verkunarháttur meðferðaráhrifa dímetýlfúmarats á MS-sjúkdóm er ekki að fullu kunnur. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að lyfhrifasvörun dímetýlfúmarats sé aðallega fyrir tilstilli virkjunar Nrf2-umritunarboðleiða (e. nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fjölgar viðtökum Nrf2-háðra andoxandi gena í sjúklingum (t.d. NAD(P)H dehydógenasa, kínón 1; [NQO1]).

Lyfhrif

Áhrif á ónæmiskerfið

Dímetýlfúmarat sýndi bólgueyðandi/ónæmisstýrandi eiginleika í forklínískum og klínískum rannsóknnum. Dímetýlfúmarat og mónómetylfúmarat, aðalumbrotsefni dímetýlfúmarats, drógu verulega úr virkjun ónæmisfrumna og losun bólguhvetjandi cýtókína þar á eftir vegna bólgueyðis í forklínískum líkönnum. Í klínískum rannsóknnum með sóra hafði dímetýlfúmarat áhrif á svipgerð eítílfrumna með því að draga úr losun bólguhvetjandi cýtókína (T_H1 , T_H17) og örvaði bólgueyðandi framleiðslu (T_H2). Dímetýlfúmarat sýndi lækandi áhrif í mörgum líkönnum bólgu- og taugabólgu-skemmda. Þegar meðferð hófst með Tecfidera, í 3. stigs rannsóknnum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm, minnkuðu meðalgildi eítílfrumna að meðaltali um 30% af grunnildi fyrsta árið en náðu jafnvægi þar á eftir.

Verkun og öryggi

Tvær tveggja ára slembiráðaðar tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu [rannsókn 1 (DEFINE) með 1234 þátttakendum og rannsókn 2 (CONFIRM) með 1417 þátttakendum] voru framkvæmdar með einstaklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS). Einstaklingar með ágengan MS-sjúkdóm tóku ekki þátt í þessum rannsóknnum. Sýnt var fram á verkun (sjá töflu að neðan) og öryggi hjá þátttakendum sem höfðu fötlunarstig á bilinu 0 til og með 5 samkvæmt EDSS-kvarða (Expanded Disability Status Scale) og höfðu fengið minnst 1 kast síðasta árið fyrir slembiröðunina eða höfðu samkvæmt segulómun á síðustu 6 vikunum fyrir slembiröðun minnst eina meinsemd sem hleður upp gadólínium (Gd+). Í rannsókn 2 var samanburður við glatíramerasetat með blindum rannsakanda (þ.e. lækni/rannsakandi í rannsókn sem bar mat á svörun við meðferð var blindaður).

Miðgildi grunnilda sjúklinga í rannsókn 1 voru: aldur 39 ár, tímalengd sjúkdóms 7,0 ár og EDSS-fötlunarstig 2,0. Auk þess höfðu 16% sjúklinga EDSS-stig $>3,5$, 28% fengu ≥ 2 köst árið á undan og 42% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-greiningunni höfðu 36% sjúklinga Gd+ meinsemdir á grunnlínu þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 1,4).

Miðgildi grunnilda sjúklinga í rannsókn 2 voru: aldur 37 ár, tímalengd sjúkdóms 6,0 ár, EDSS-stig 2,5. Auk þess höfðu 17% sjúklinga EDSS-stig $>3,5$, 32% fengu ≥ 2 köst árið á undan og 30% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-greiningunni höfðu 45% sjúklinga Gd+ meinsemdir á grunnlínu þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 2,4).

Sjúklingar sem hlutu meðferð með Tecfidera sýndu klínískt og tölfræðilega marktæka lækkun á þessum tveimur endapunktum: aðalendapunkti rannsóknar 1, hlutfalli sjúklinga sem fékk köst á tveimur árum, og aðalendapunkti rannsóknar 2, árlegri kastatíðni í tvö ár.

Árleg kastatíðni glatíramerasetats og lyfleysu var 0,286 og 0,401 í rannsókn 2, í sömu röð, sem samsvarar 29% lækkun ($p=0,013$) og er í samræmi við samþykktar upplýsingar um lyfið.

	DEFINE		CONFIRM		
	Lyfleysa	Tecfidera 240 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Tecfidera 240 mg tvisvar á dag	Glatíramer asetat
Klínískir endapunktur^a					
Fjöldi þátttakenda	408	410	363	359	350
Árleg kastatíðni	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Tíðnihlutfall (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Kastahlutfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 12 vikur	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 24 vikur	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endapunktur segulómunar^b					
Fjöldi þátttakenda	165	152	144	147	161
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra eða nýstækkandi meinsemda á T2 á tveimur árum	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Meðalfjöldi (miðgildi) Gd+meinsemda á tveimur árum	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Líkindahlutfall (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra T1 seguldaufra meinsemda átveimur árum	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aÖll greining á klínískum endapunktum var samkvæmt meðferðaráætlun; ^bfyrir MRI-greininguna var MRI-hópur

*P-gildi < 0,05; **P-gildi < 0,01; ***P-gildi < 0,0001; #ekki tölfræðilega marktækt

Verkun hjá sjúklingum með afar virkan sjúkdóm:

Samræmi sást í áhrifum meðferðar á köst hjá undirhópi sjúklinga með afar virkan sjúkdóm en ekki sáust skýr merki um áhrif á tímalengd samfelldrar versnunar fötlunar í 3 mánuði. Vegna hönnunar rannsóknanna var afar virkur sjúkdómur skilgreindur sem eftirfarandi:

- Sjúklingar sem fengu 2 eða fleiri köst á einu ári, höfðu eina eða fleiri meinsemdir í heila sem hlaða upp Gd samkvæmt segulómun (n=42 í DEFINE; n=51 í CONFIRM) eða,

- Sjúklingar sem ekki hafa svarað heilli og fullnægjandi meðferðarlotu (meðferð í minnst eitt ár) með beta-interferóni, hafa fengið að minnsta kosti 1 kast á undangengnu ári meðferðar og verið með minnst 9 segulskærar T2 meinsemdir á segulómun af höfði eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp Gd, eða sjúklingar sem hafa óbreytta eða aukna kastatíðni árið á undan miðað við síðustu 2 ár (n=177 í DEFINE; n=141 í CONFIRM).

Börn

Tecfidera var metið í framsýnni, opinni rannsókn án samanburðar hjá 22 börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) á aldrinum 13 til 17 ára (4 sjúklingar á aldrinum ≤ 14 ára). Þátttakendur fengu Tecfidera 120 mg tvisvar á dag í 7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag í 24 vikur. Miðgildi fjölda nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda breyttist úr 2 á 8 vikna matstímabilinu fyrir meðferð í 0 á síðustu 8 vikum meðferðartímans (miðgildi breytinga -2, n=16). Gæta skal varúðar við mat á þessum niðurstöðum vegna takmarkana á uppsetningu rannsóknarinnar (enginn samanburðarhópur, enginn samanburður á fyrir og eftir skammt) (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Dímetylfúmarat sem tekið er um munn umbrotnar hratt í fyrstu umferð með vatnsrofi og umbreyttist í aðalumbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, sem einnig er virkt efni. Dímetylfúmarat mælist ekki almennt í plasma eftir inntöku Tecfidera. Af þessum sökum var öll greining á lyfjahvörfum í tengslum við dímetylfúmarat gerð með plasmabéttni mónómetýlfúmarats. Upplýsingar um lyfjahvörf fengust með rannsóknum á sjúklingum með MS-sjúkdóm og heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Frásog

Tími að plasmabéttnitoppi (T_{max}) mónómetýlfúmarats er 2 til 2,5 klukkustundir. Þar sem magasýruþolin hörð hylki Tecfidera innihalda örtöflur varðar með sýruhjúp hefst frásog ekki fyrr en þær eru komnar úr maga (yfirleitt innan einnar klukkustundar). Eftir inntöku 240 mg tvisvar á dag með mat var miðgildi topps (C_{max}) 1,72 mg/l og heildarútsetning (flatarmál undir þéttiferlinum, AUC) 8,02 klst.mg/l hjá MS-sjúklingum. Í heildina var hækkun C_{max} og AUC um það bil í réttu hlutfalli við skammt á því skammtabili sem var rannsakað (120 mg til 360 mg). Tveir 240 mg skammtar voru gefnir MS-sjúklingum með 4 klst. millibili þrisvar á dag. Þetta leiddi til óverulegrar uppsöfnunar útsetningar sem gaf 12% hækkun á miðgildi C_{max} miðað við tvo skammta á dag (1,72 mg/l fyrir tvo skammta dag miðað við 1,93 mg/l fyrir þrjá skammta á dag) án þess að hafa áhrif á öryggi.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu dímetylfúmarats. Samt skal taka Tecfidera með fæðu vegna aukins þols gegn húðroða eða aukaverkunum frá meltingarvegi (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál í kjölfar inntöku 240 mg af dímetylfúmarati er breytileg, á milli 60 l og 90 l. Próteinbinding mónómetýlfúmarats í plasma manna er yfirleitt á milli 27% og 40%.

Umbrot

Við umbrot dímetylfúmarats í mönnum skilst minna en 0,1% skammtsins út í þvagi sem óbreytt dímetylfúmarat. Það umbrotnar fyrst með esterösum, sem eru útbreiddir í meltingarveginum, blóði og vefjum, áður en það berst í útæðablóðrásina. Enn frekari umbrot eiga sér stað í hringrás þríkarboxýlsýru án áhrifa cytókróm P450 kerfisins (CYP). Í rannsókn með einum skammti af 240 mg ^{14}C -dímetylfúmarats reyndist glúkósi vera aðalumbrotsefni í plasma manna. Önnur umbrotsefni í blóðrásinni voru fúmarsýra, sítrónusýra og mónómetýlfúmarat. Niðurstreymisumbrot fúmarsýru fara fram í gegnum hringrás þríkarboxýlsýru og brotthvarf er aðallega með útöndun CO_2 .

Brotthvarf

Brotthvarf dímetýlfúmarats er aðallega með útöndun CO₂, eða um 60% skammtsins. Þar á eftir er brotthvarf um nýru og í saur, 15,5% og 0,9% skammtsins, í sömu röð.

Lokahelmingunartími mónómetýlfúmarats er stuttur (um 1 klukkustund) og hjá flestum einstaklingum er ekkert mónómetýlfúmarat eftir í blóðrásinni eftir 24 klukkustundir. Óbreytt lyfið eða mónómetýlfúmarat safnast ekki upp eftir fjölskammta meðferð með dímetýlfúmarati.

Línulegt samband

Útsetning fyrir dímetýlfúmarati eykst um það bil í réttu hlutfalli við fjölda skammta á því skammtabili sem var rannsakað, 120 mg til 360 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Samkvæmt niðurstöðum dreifigreiningar (ANOVA) var líkamsþyngd aðalstýribreyta útsetningar (við C_{max} og AUC) hjá sjúklingum með RRMS en hún hafði ekki áhrif á mælingu öryggis og verkunar sem metin var í klínískum rannsóknum.

Kyn og aldur höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf dímetýlfúmarats. Lyfjahlvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá 65 ára sjúklingum og eldri.

Börn

Lyfjahlvörf dímetýlfúmarats 240 mg tvisvar á dag voru metin í lítilli, opinni rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) á aldrinum 13 til 17 ára (n=21). Lyfjahlvörf Tecfidera hjá þessum unglíngum voru í samræmi við það sem áður hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum (C_{max}: 2,00±1,29 mg/l; AUC_{0-12 klst}: 3,62±1,16 klst.mg/l, sem jafngildir heildar AUC á dag sem nemur 7,24 klst.mg/l).

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem útskilnaður dímetýlfúmarats um nýru er minniháttar, eða minni en 16% af gefnum skammti, voru lyfjahlvörf ekki metin fyrir einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem dímetýlfúmarat og mónómetýlfúmarat umbrotna með esterösum án aðkomu CYP450 kerfisins voru lyfjahlvörf ekki metin fyrir einstaklinga með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem lýst er í köflunum Eiturverkanir og Eiturverkanir á æxlun hér á eftir komu ekki fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun svipaðri meðferðarskömmun.

Stökkbreyting

Dímetýlfúmarat og mónómetýlfúmarat voru neikvæð í *in vitro* prófum (Ames, litningabrenslun í spendýrafrumum). Dímetýlfúmarat var neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófum í rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Krabbameinsvaldandi áhrif dímetýlfúmarats voru athuguð í rannsóknum á músum og rottum í allt að tvö ár. Dímetýlfúmarat var gefið um munn í skömmtunum 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag fyrir mús og 25, 50, 100 og 150 mg/kg/dag fyrir rottur. Hjá músum jókst tíðni nýrnapiplukrabbameins við 75 mg/kg/dag, útsetningu (AUC) sem jafngildir ráðlögðum skammti fyrir menn. Hjá rottum jókst tíðni nýrnapiplukrabbameins við 100 mg/kg/dag, sem er um það bil tvöfalt meiri útsetning en ráðlagður skammtur fyrir menn. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður benda til áhættu fyrir menn.

Tíðni flöguþekjuæxlis og krabbameins í kirtlafríum hluta maga (vömb) jókst við samsvarandi útsetningu músa fyrir ráðlögðum skammti fyrir menn og útsetningu rottna undir ráðlögðum skammti fyrir menn (miðað við AUC). Vömb nagdýra hefur ekki samsvarandi líkamshluta í mönnum.

Eiturverkanir

Forklínískar rannsóknir voru gerðar á nagdýrum, kanínum og öpum með lausn dímetýlfúmarats (dímetýlfúmarat í 0,8% hýdroxýprópýlsellulósa) sem gefin var með magaslöngu. Langtíma rannsókn var gerð með gjöf hylkis um munn með dímetýlfúmarati.

Breytingar á nýrum greindust eftir endurtekna inntöku dímetýlfúmarats hjá músum, rottum, hundum og öpum. Endurnýjun þekjufrumna nýrnarpípla, sem er merki um áverka, sást hjá öllum tegundum. Ofvöxtur nýrnarpípla greindist hjá rottum sem fengu skammta á öllu æviskeiði þeirra (í tveggja ára rannsókn). Hjá hundum sem fengu daglega skammta af dímetýlfúmarati til inntöku í 11 mánuði, greindust reiknuð mörk fyrir barkarrýrnun við skammt sem var 3 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Hjá öpum sem fengu daglega skammta af dímetýlfúmarati til inntöku í 12 mánuði, greindist einstaka frumudrep í nýrum við skammt sem var 2 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Millivefstrefjun og barkarrýrnun greindust við skammt sem var 6 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafa vægi fyrir menn.

Hrörnun sáðþekjuvefs sást í eistum hjá rottum og hundum. Niðurstöðurnar sáust við um það bil ráðlagðan skammt hjá rottum og þrefaldan ráðlagðan skammt hjá hundum (miðað við AUC). Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafa vægi fyrir menn.

Niðurstöður rannsókna sem stóðu í 3 mánuði eða lengur sýndu ofvöxt og siggmein í þekjufrumum flöguþekju, bólgu, flöguþekjuæxli og krabbamein í vömb músa og rottna. Vömb í músum og rottum hefur ekki samsvarandi líkamshluta í mönnum.

Eiturverkanir á æxlun

Þegar karlrottum var gefið 75, 250 og 375 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati til inntöku, fyrir mökun og meðan á henni stóð hafði það ekki áhrif á frjósemi upp að hæsta skammti sem prófaður var (minnst tvöfaldur ráðlagður skammtur miðað við AUC). Þegar kvenrottum var gefið 25, 100 og 250 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati fyrir mökun og meðan á henni stóð og áfram að 7. degi meðgöngu greindist fækkun á fjölda stiga í gangferli á 14 dögum og aukning á fjölda dýra sem voru með langvarandi síðgangmál við hæsta skammt sem var prófaður (11 sinnum ráðlagður skammtur miðað við AUC). Hins vegar höfðu þessar breytingar ekki áhrif á frjósemi eða fjölda lífvænlegra fóstura.

Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fer í gegnum fylgjuhimnu inn í fósturblóð hjá rottum og kanínum og er hlutfall plasmabéttni fósturs miðað við móður 0,48 til 0,64 hjá rottum og 0,1 hjá kanínum. Engin vansköpun sást fyrir neina skammta dímetýlfúmarats hjá rottum eða kanínum. Þegar ungafullum rottum var gefið 25, 100 og 250 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati til inntöku á meðan líffæramyndun átti sér stað leiddi það til aukaverkana hjá móður við fjórfaldan ráðlagðan skammt miðað við AUC og lítillar þyngdar fósturs og seinkaðrar beinmyndunar (framristarbeina og smábeina afturútlíma) við ellefufaldan ráðlagðan skammt miðað við AUC. Minnkuð þyngd fósturs og seinkuð beinmyndun töldust stafa af eiturverkunum á móður (minni líkamsþyngd og fóðurneyslu).

Þegar ungafullum kanínum var gefið dímetýlfúmarat um munn, 25, 75 og 150 mg/kg/dag á meðan líffæramyndun átti sér stað hafði það engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs og leiddi til minni líkamsþyngdar móður við sjöfaldan ráðlagðan skammt og aukinnar tíðni fósturláta við sextánfaldan ráðlagðan skammt, miðað við AUC.

Þegar ungafullum og mjólkandi rottum var gefið dímetýlfúmarat til inntöku í skömmunum 25, 100 og 250 mg/kg/dag leiddi það til minni líkamsþyngdar F1 afkvæma og seinkun kynþroska hjá F1 karlkyns dýrum við ellefufaldan ráðlagðan skammt, miðað við AUC. Engin áhrif á frjósemi F1 afkvæmis komu fram. Minni líkamsþyngd afkvæma var talin stafa af eiturverkunum á móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis (sýruhjúpaðar örtöflur)

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat
Tríetýlsítrat
Metakrýlsýra – metýlmetakrýlatsamfjölíða (1:1)
Metakrýlsýra – etýlakrýlatsamfjölíða (1:1) 30% dreifing
Símetikón
Natríumlárílsúlfat
Pólýsorbit 80

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)
Skærblátt FCF litarefni (E133)
Gult járnnoxíð (E172)

Áletrun hylkis (svart letur)

Gljálakk
Kalíumhýdroxíð
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

120 mg hylki: 14 hylki í PVC/PE/PVDC-PVC álþynnupakkningum.
240 mg hylki: 56 eða 168 hylki í PVC/PE/PVDC-PVC álþynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. janúar 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/ EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÆDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tecfidera 120 mg magasýrupolin hörð hylki
dímetýlfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 120 mg dímetýlfúmarat

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C
Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/837/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tecfidera 120 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
HITAINNSIGLAÐ ÞYNNUSPJALD**

1. HEITI LYFS

Tecfidera 120 mg magasýruþolin hörð hylki
dímetýlfúmarat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Biogen Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Morgunn
Kvöld
Má
Þr
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Tákn sólar

Tákn mána

14 magasýruþolin hörð hylki

Til inntöku

Hvert hylki inniheldur 120 mg dímetýlfúmarat

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki
dímetýlfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 240 mg dímetýlfúmarat

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 magasýrupolin hörð hylki
168 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C
Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tecfidera 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
HITAINNSIGLAÐ ÞYNNUSPJALD**

1. HEITI LYFS

Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki
dímetýlfúmarat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Biogen Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Morgunn
Kvöld
Má
Þr
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Tákn sólar
Tákn mána

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tecfidera 120 mg magasýrupólin hörð hylki

Tecfidera 240 mg magasýrupólin hörð hylki

dímetylfúmarat (dimethyl fumarate)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tecfidera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tecfidera
3. Hvernig nota á Tecfidera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tecfidera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tecfidera og við hverju það er notað

Upplýsingar um Tecfidera

Tecfidera er lyf sem inniheldur virka efnið **dímetylfúmarat**.

Við hverju Tecfidera er notað

Tecfidera er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi (heila- og mænusiggi) með endurteknum köstum hjá fullorðnum sjúklingum.

MS-sjúkdómur er langvinnur sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið, þar á meðal heila og mænu. MS-sjúkdómur með endurteknum köstum einkennist af endurteknum einkennum frá taugakerfinu (köstum). Einkennin eru mismunandi hjá hverjum og einum en á meðal þeirra eru yfirleitt erfiðleikar við göngu, tilfinning um jafnvægisleysi og sjónerfiðleikar (t.d. þokusýn eða tvísýni). Þessi einkenni geta horfið algjörlega að loknu kasti, en sum þeirra geta varað lengur.

Hvernig Tecfidera verkar

Verkun Tecfidera virðist koma í veg fyrir að varnarkerfi líkamans skaði heila og mænu. Hún kann einnig að fresta versnun MS-sjúkdóms.

2. Áður en byrjað er að nota Tecfidera

Ekki má nota Tecfidera:

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir dímetýlfúmarati** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Tecfidera kann að hafa áhrif á **fjölda hvítra blóðkorna, nýru og lifur**. Áður en byrjað er að nota Tecfidera mun lækningurinn taka blóðprufu til að athuga fjölda hvítra blóðkorna og ganga úr skugga um að nýru og lifur starfi eðlilega. Lækningurinn mun gera þessar prófanir reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef fjöldi hvítra blóðkorna minnkar meðan á meðferðinni stendur gæti lækningurinn íhugað að gera hlé á meðferðinni.

Ræddu við lækninginn áður en þú tekur Tecfidera ef þú hefur:

- alvarlegan **nýrnasjúkdóm**
- alvarlegan **lifrarsjúkdóm**
- sjúkdóm í **maga** eða **görnum**
- alvarlega **sýkingu** (svo sem lungnabólgu)

Börn og unglingar

Ekki má nota Tecfidera hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri. Ekki er vitað um öryggi og verkun Tecfidera hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Tecfidera

Látið lækninginn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- lyf sem innihalda **fúmarsýruester** (fúmaröt) sem notaðir eru til meðferðar við sóra
- **lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfi líkamans**, þar á meðal **önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við MS-sjúkdómi**, svo sem fingolimod, natalízúmab, teriflúnómíð, alemtuzúmab, okrelízúmab eða kladribín eða lyf sem oft eru notuð við meðferð **krabbameins** (rítúxímab eða mítoxantrón).
- **lyf sem hafa áhrif á nýru, þar á meðal sum sýklalyf** (notuð við sýkingum), **vatslosandi töflur** (þvagræsilyf), **ákveðnar gerðir verkjalyfja** (svo sem svo sem íbúprófen og önnur svipuð bólgueyðandi lyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils) og lyf sem innihalda **lítíum**
- Forðast ber að nota Tecfidera samhliða tilteknum tegundum bóluafna (*lifandi bóluafna*) þar sem slíkt getur leitt til sýkingar. Lækningurinn mun gefa ráð um hvort gefa ætti aðrar tegundir bóluafna (*dauð bóluafni*).

Notkun Tecfidera með áfengi

Forðast skal að neyta meira en lítils magns (meira en 50 ml) af sterkum áfengum drykkjum (með meira en 30% áfengismagni, t.d. brenndum drykkjum) innan klukkustundar frá því að Tecfidera er tekið, þar sem áfengi getur haft áhrif á lyfið. Slíkt gæti valdið bólgu í maga (magabólgu), sérstaklega hjá þeim sem þegar er hætt við magabólgu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningnum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki nota Tecfidera ef þú ert þunguð nema þú hafir rætt rætt það við lækninginn.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort virkt innihaldsefni Tecfidera skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Tecfidera. Lækningurinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstgjöf eða hætta að nota Tecfidera. Í því felst að taka tillit til ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað um áhrif Tecfidera á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ekki er búist við að Tecfidera hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Tecfidera

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Upphafsskammtur

120 mg tvisvar á dag.

Takið þennan upphafsskammt fyrstu 7 dagana og venjulegan skammt þar á eftir.

Venjulegur skammtur

240 mg tvisvar á dag.

Tecfidera er til inntöku

Kyngið hverju hylki í heilu lagi með vatni. Ekki brjóta, mylja, leysa upp, sjúga eða tyggja hylkið þar sem slíkt gæti aukið tilteknar aukaverkanir.

Takið Tecfidera inn með mat – það getur dregið úr mjög algengum aukaverkunum (taldar upp í kafla 4).

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tókst inn of mörg hylki skaltu **tafarlaust hafa samband við lækinn**. Þú kannt að finna fyrir aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í kafla 4 hér fyrir neðan.

Ef gleymist að taka Tecfidera

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Taka má skammtinn sem gleymdist ef minnst 4 tímar líða á milli skammta. Annars skal bíða þar til kemur að næsta skammti.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Miðlungslítill til mjög lítill eitilfrumnafjöldi – fjöldi eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna) gæti minnkað í langan tíma. Ef fjöldi hvítra blóðkorna er lítill í langan tíma getur það aukið líkur á sýkingu, þar á meðal hættu á sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð MS-sjúkdómskasti. Á meðal einkenna geta verið nýtilkomið eða versnandi máttleysi öðrum megin í líkamanum, breytingar á sjón, hugsun eða minni, ringlun eða breytingar á persónuleika sem vara lengur en í nokkra daga.

→ **Hafðu samstundis samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Ekki er hægt að meta tíðni alvarlegra ofnæmisviðbragða út frá fyrirliggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt).

Roði í andliti eða líkama er mjög algeng aukaverkun. Samt sem áður ef roði kemur fram ásamt rauðum útbrotum eða ofsakláða **og** einhver þessara einkenna koma fram:

- þroti í andliti, vörum, munni eða tungu (*ofnæmisbjúgur*)
- öngljóð, erfiðleikar við öndun eða mæði (*mæði, súrefnisskortur*)
- sundl eða meðvitundarleysi (*lágþrýstingur*)

Þá geta þetta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*)

→ **Hættu að taka Tecfidera og hafðu tafarlaust samband við lækni**

Mjög algengar aukaverkanir

Þessar aukaverkanir geta komið fram hjá *fleiri en 1 af hverjum 10*:

- roði í andliti eða líkama, tilfinning um yl, hita, sviða eða kláða (*roði*)
- lausar hægðir (*niðurgangur*)
- ógleði
- magaverkur eða magakrampi

→ **Taka lyfsins með mat** kann að draga úr aukaverkunum hér að ofan

Efni sem nefnast ketónur, sem líkaminn framleiðir, koma mjög oft fram í þvagprufum á meðan Tecfidera er notað.

Ræðið við lækinn um hvernig best er að bregðast við þessum aukaverkunum. Læknirinn kann að minnka skammtinn. Ekki minnka skammtinn nema samkvæmt fyrirætlum læknisins.

Algengar aukaverkanir

Þessar aukaverkanir geta komið fram hjá *allt að 1 af hverjum 10*:

- bólga í slímhúð garna (*maga- og garnabólga*)
- uppköst
- meltingaróþægindi (*meltingartruflanir*)
- bólga í slímhúð maga (*magabólga*)
- meltingarkvilli
- sviðatilfinning
- hitasteypa, hitatilfinning
- kláði í húð
- útbrot
- bleikir eða rauðir deplar á húð (*roðapot*)

Aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagprufum

- Lítið magn hvítra blóðkorna (*eitilfrumnafeð*, *hvítfrumnafeð*) í blóði. Fækkun hvítra blóðkorna gæti verið merki um að líkaminn eigi erfiðara með að vinna bug á sýkingu. Ef þú ert með alvarlega sýkingu (svo sem lungnabólgu) skaltu tafarlaust leita til læknis.
- prótein (*albúmín*) í þvagi
- aukið magn lifrarensíma (*ALT, AST*) í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir

Þessar aukaverkanir geta komið fram hjá *allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*:

- Ofnæmisviðbrögð (*ofnæmi*)
- fækkun blóðflagna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- bólga í lifur og aukið magn lifrarensíma (*ALT eða AST ásamt gallrauða*)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tecfidera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og umbúðunum á eftir „EXP“.

Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið þynnurnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tecfidera inniheldur

Virka innihaldsefnið er dímetýlfúmarat.

Tecfidera 120 mg: Hvert hylki inniheldur 120 mg dímetýlfúmarat.

Tecfidera 240 mg: Hvert hylki inniheldur 240 mg dímetýlfúmarat.

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, tríetýlsítrat, metakrýlsýra - metýlmetakrýlatsamfjölliða (1:1), metakrýlsýra – etýlakrýlatsamfjölliða (1:1) 30% dreifing, símetikón, natríumlárlsúlfat, pólýsorbit 80, gelatín, títantvíoxíð (E171), skærblátt FCF litarefni (E133), gult járnnoxíð (E172), gljálakk, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Tecfidera og pakkningastærðir

Tecfidera 120 magasýrupolin hörð hylki eru græn og hvít á lit, með áletruninni „BG-12 120 mg“ og

eru fáanleg í pökkum sem innihalda 14 hylki.

Tecfidera 240 magasýrupolin hörð hylki eru græn á lit, með áletruninni „BG-12 240 mg“ og eru fáanleg í pökkum sem innihalda 56 eða 168 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 769946

Latvija

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).