

**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 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 13 ára og eldri.

### 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 skammta. 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*

Skammtar eru þeir sömu hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 13 ára og eldri. Þeim upplýsingum sem nú liggja fyrir er lýst í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10-12 ára.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecfidera hjá börnum yngri en 10 ára.

### 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 6.1. Grunur um eða staðfest ágang fjölhreiðra innlyksuheilabólga

### **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 þvagrannsókn) 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 ( $\geq 3$  sinnum efri mörk eðlilegs gildis (ULN)) og hækkun á heildarmagni gallrauða ( $\geq 2$  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 eítílfrumnafæð (sjá kafla 4.8). Heildarblóðkornatalning, þar með talið á eítílfrumnafjölda, 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. 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. Ekki skal hefja meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjöldi  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Þegar meðferð hefur verið hafin þarf að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið á eitilfrumnafjölda, á 3 mánaða fresti.

Mælt er með aukinni árvekni vegna hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með eitilfrumnafæð eins og hér segir:

- Stöðva skal notkun Tecfidera hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjöldi  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) lengur en í 6 mánuði samfelld.
- Hjá sjúklingum með viðvarandi í meðallagi lækkun eitilfrumnafjölda  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $< 0,8 \times 10^9/l$  lengur en í 6 mánuði skal endurmeta ávinning/áhættu meðferðar með Tecfidera.
- Hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegs gildis eins og þau eru skilgreind með rannsóknarviðmiðum á hverjum stað er mælt með reglulegu eftirliti með heildareitilfrumnafjölda. Hafa skal í huga viðbótarþætti sem gætu aukið enn frekar hættu einstakra sjúklinga á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá undirkafla varðandi ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hér fyrir neðan).

Fylgjast skal með eitilfrumnafjölda þar til bati hefur náðst (sjá kafla 5.1). 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.

### 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

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Tecfidera (sjá kafla 4.8). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking sem John-Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram með dímetýlfúmarati og öðrum lyfjum sem innihalda fúmarat þegar eitilfrumnafæð hefur verið til staðar (eitilfrumnafjöldi undir neðri mörkum eðlilegs gildis). Langvarandi miðlungsmikil til alvarleg eitilfrumnafæð virðist auka hættuna á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með Tecfidera, hins vegar er ekki hægt að útiloka áhættuna hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð.

Viðbótarþættir sem gætu átt þátt í aukinni hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar eitilfrumnafæð er til staðar eru:

- tímalengd Tecfidera meðferðar. Tilfelli eitilfrumnafæðar hafa komið fram eftir u.þ.b. 1 til 5 ára meðferð, þótt nákvæmt samband við lengd meðferðar sé óþekkt.
- mikil fækkun CD4+ og sérstaklega CD8+ T-frumna, sem gegna mikilvægu hlutverki í ónæmisvörnum líkamans (sjá kafla 4.8), og
- fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð (sjá hér fyrir neðan).

Læknar skulu meta sjúklinga sína til að ákvarða hvort einkenni þeirra bendi til starfstruflana í taugakerfi og ef svo er, hvort þessi einkenni séu dæmigerð fyrir MS-sjúkdóm eða bendi hugsanlega til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Við fyrstu einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með Tecfidera og framkvæma þarf viðeigandi greiningarrannsóknir, meðal annars þarf að greina JCV DNA í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnunaraðferð (qPCR). 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. Læknar skulu sýna sérstaka árvekni gagnvart einkennum sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem sjúklingar taka jafnvel ekki eftir. Einnig skal ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina vegna þess að þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingurinn verður ekki var við.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur aðeins átt sér stað ef til staðar er JC-veiru smit. Hafa skal í huga að áhrif eitilfrumnafeðar á nákvæmni prófunar fyrir mótefni gegn JC-veiru hafa ekki verið rannsókuð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dímetýlfúmarati. Einnig skal hafa í huga að neikvætt próf fyrir mótefni gegn JC-veiru (við eðlilegan eitilfrumna fjölda) útilokar ekki mögulegt JC-veiru smit síðar meir.

Ef sjúklingur fær ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu verður að stöðva notkun Tecfidera fyrir fullt og allt.

#### 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 hugsanlegur.

Tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hafa komið fram hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með natalízúmabi, en hjá þeim er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga þekkt áhætta. Læknar skulu vera meðvitaðir um að eitilfrumnafeð fylgir hugsanlega ekki tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem kemur fram eftir að meðferð með natalízúmabi var nýlega stöðvuð.

Auk þess kom meirihluti tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með Tecfidera fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ónæmistemprandi meðferð.

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).

#### 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.

Af þeim 2.560 sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati í klínískum rannsóknum fundu 3 sjúklingar fyrir alvarlegum roðaeinkennum sem voru líklega ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislík viðbrögð. Þessi tilvik voru ekki lífshættuleg en leiddu til sjúkráhússinnlagnar. 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).

## Herpes zoster-sýkingar (ristill)

Komið hafa fram tilvik um herpes zoster-sýkingar við notkun Tecfidera. Flest tilvikin voru ekki alvarleg, en þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum, þar á meðal dreifðri herpes zoster-sýkingu, augnristli, herpes zoster-sýkingu í eyra, herpes zoster-sýkingu í taugakerfi, herpes zoster mengisheilabólgu og herpes zoster mengismænuþbólgu. Þessi tilvik geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal með sjúklingum sem taka Tecfidera með tilliti til teikna og einkenna um herpes zoster-sýkingu, einkum þegar greint er frá samhliða eítílfrumnafæð. Ef herpes zoster-sýking kemur fram skal veita viðeigandi meðferð við herpes zoster-sýkingu. Íhugið að stöðva meðferð með Tecfidera hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar þar til sýkingin hefur gengið yfir (sjá kafla 4.8).

## Upphaf meðferðar

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

## Fanconi-heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum Fanconi-heilkennis við notkun lyfja sem innihalda dímetýlfúmarat samhliða öðrum fúmarsýruesterum. Þar sem Fanconi-heilkennið er yfirleitt afturkræft er mikilvægt að greina það snemma og stöðva meðferð með dímetýlfúmarati til að koma í veg fyrir skerta nýrnastarfsemi og beinmeyru. Helstu einkennin eru próteinmiga, sykurmiga (með eðlilegum blóðsykursgildum), amínósýrumiga (e. hyperaminoaciduria) og fosfatmiga (hugsanlega samhliða blóðfosfatskortu). Við versnun heilkennisins kunna að koma fram einkenni á borð við ofsamigu, ofþorsta og vöðvaslappleika í nærlægum vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur beinmeyra með blóðfosfatskortu og almennum beinverkjum, hækkun alkalísks fosfatasa í sermi og álagsbrot komið fram. Mikilvægt er að hafa í huga að Fanconi-heilkenni getur komið fram án hækkaðra kreatíníngilda eða lækkaðs gaukulsíunarhraða. Ef einkenni eru óljós skal íhuga Fanconi-heilkenni og framkvæma viðeigandi rannsóknir.

## Börn

Aukaverkanir lyfsins eru af sama toga hjá börnum og fullorðnum og því eiga varnaðarorð og varúðarreglur einnig við um börn. Upplýsingar um mismunandi tíðni/alvarleika eru í kafla 4.8.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á langtímaöryggi Tecfidera hjá börnum.

### **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 slíkri meðferð. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi tengdist samhliða meðferð við köstum með barksteragiöf 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  $\geq 2$ -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 ópegylerað 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  $\geq 4$ -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, ópegyleruðu 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 cýtókróm P450 kerfisins (CYP). Hætta á milliverkunum lyfja greindist ekki í *in vitro* CYP-hömlunar og -virkjunarrannsóknum, p-glykópróteinrannsókn eða rannsóknum á próteinbindingu dímetylfúmarats og mónómetýlfúmarats (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 sjálfbodaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við Tecfidera komi fram fyrir tilstilli prostaglandína. Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfbodaliðum 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 eiturverkun á nýru (svo sem amínóglýkósíði, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi gígatlyfjum 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 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 etínylestradíóli), 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 brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dímetylfúmarats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir 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.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort dímetylfúmarat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf 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 2.513 sjúklingar fengið Tecfidera í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og klínískum rannsóknum án samanburðar á tímabilum sem nema allt að 12 árum og með heildarútsettingu í 11.318 mannsár. Alls hafa 1.169 sjúklingar hlotið meðferð með Tecfidera í a.m.k. 5 ár og 426 sjúklingar hafa hlotið meðferð með Tecfidera í a.m.k. 10 ár. Niðurstöður klínískra rannsókna án samanburðar eru í samræmi við niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu.

#### Samantekt aukaverkana í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum, öryggisrannsóknum eftir markaðssetningu og aukaverkanatilkygningum eru sýndar í töflunni hér á eftir.

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	Tíðni ekki þekkt
	Herpes zoster (ristill)	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar
	Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Önæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
	Mæði	Tíðni ekki þekkt
	Súrefnisshortur	Tíðni ekki þekkt
	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sviðatilfinning	Algengar
Æðar	Roði í húð	Mjög algengar
	Hitasteypa	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefrennsli	Tíðni ekki þekkt
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	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Kláði	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Roðapoti	Algengar
	Hármisur	Algengar
Nýru og þvagfæri	Próteinmiga	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hitatilfinning	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Ketón í þvagi	Mjög algengar
	Albúmin í þvagi	Algengar
	Fækkun hvíttra blóðkorna	Algengar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Roði*

Í samanburðarránsóknum 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 samanburðarránsóknum 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  $\geq 3$  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 og 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  $\geq 3$  sinnum efri mörk eðlilegs gildis með samtímis aukningu á heildarmagni gallrauða sem var  $> 2$  sinnum efri mörk eðlilegs gildis í samanburðarránsóknum með lyfleysu.

Eftir markaðssetningu Tecfidera hefur verið greint frá hækkuðum gildum lifrarensíma og tilvikum lifrarskemmda af völdum lyfja (hækkun á transamínösum sem var  $\geq 3$  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.

## Eitilfrumnafæð

Í samanburðarránsóknum 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 eitilfrumnafjöldi um u.þ.b. 30% af grunngildi. Meðal- og miðgildi eitilfrumnafjölda voru innan eðlilegra marka. Eitilfrumnafjöldi greindist  $< 0,5 \times 10^9/l$  hjá  $< 1\%$  sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% sjúklinga sem fengu Tecfidera. Eitilfrumnafjöldi greindist  $< 0,2 \times 10^9/l$  hjá 1 sjúklingi sem fékk Tecfidera en engum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Í klínískum ránsóknum (bæði með og án samanburðar) höfðu 41% sjúklinga sem fengu meðferð með Tecfidera eitilfrumnafæð (skilgreint í þessum ránsóknum sem  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Væg eitilfrumnafæð (fjöldi  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  til  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) sást hjá 28% sjúklinga; miðlungsmikil eitilfrumnafæð (fjöldi  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) lengur en í sex mánuði samfelld sást hjá 11% sjúklinga; alvarleg eitilfrumnafæð (fjöldi  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) lengur en í sex mánuði samfelld sást hjá 2% sjúklinga. Hjá flestum í hópnum með alvarlega eitilfrumnafæð viðhélst eitilfrumnafjöldinn í  $< 0,5 \times 10^9/l$  með áframhaldandi meðferð.

Í framsýnni ránsókn án samanburðar eftir markaðssetningu lyfsins kom auk þess fram í meðferðarviku 48 með Tecfidera ( $n=185$ ) CD4+ T frumu fækkun sem var í meðallagi (fjöldi  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  til  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) hjá allt að 37% sjúklinga eða mikil fækkun ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) hjá 6% sjúklinga, meðan fækkun CD8+ T-frumna var algengari, þ.e. var  $< 0,2 \times 10^9/l$  hjá allt að 59% sjúklinga og  $< 0,1 \times 10^9/l$  hjá 25% sjúklinga. Í klínískum ránsóknum með og án samanburðar var fylgst með sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir eðlilegum neðri mörkum (LLN) sem hættu

meðferð með Tecfidera með tilliti til þess hvort eítílfrumnafjöldi næði aftur neðri mörkum eðlilegs gildis (sjá kafla 5.1).

### *Sýkingar, þ.m.t. ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga og tækifærissýkingar*

Greint hefur verið frá tilfellum John-Cunningham veirusýkingar (JC-veirusýking) sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) með Tecfidera (sjá kafla 4.4). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Í einni klínískri rannsókn fékk einn sjúklingur sem notaði Tecfidera og var með langvarandi alvarlega eítílfrumnafæð (eítílfrumnafjöldi að mestu  $< 0,5 \times 10^9/l$  í 3,5 ár) ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem leiddi til dauða. Eftir markaðssetningu hefur einnig komið fram ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga við miðlungsmikla og væga eítílfrumnafæð ( $> 0,5 \times 10^9/l$  allt að  $<$  neðri mörk eðlilegs gildis eins og þau eru skilgreind með rannsóknarviðmiðum).

Í sumum tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þar sem fram fór greining á undirflokkum T-frumna við greiningu ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, kom fram að fjöldi CD8+ T-frumna var lækkaður í  $< 0,1 \times 10^9/l$ , hins vegar var lækking á fjölda CD4+ T-frumna breytileg (á bilinu  $< 0,05$  til  $0,5 \times 10^9/l$ ) og var í meira samræmi við alvarleika eítílfrumnafæðarinnar ( $< 0,5 \times 10^9/l$  til  $<$  neðri mörk eðlilegs gildis). Þar af leiðandi var hlutfall CD4+/CD8+ hækkað hjá þessum sjúklingum.

Langvarandi miðlungsmikil til alvarleg eítílfrumnafæð virðist auka hættuna á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með Tecfidera, þó kom ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga einnig fram hjá sjúklingum með væga eítílfrumnafæð. Auk þess hefur meirihluti tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eftir markaðssetningu komið fyrir hjá sjúklingum  $> 50$  ára.

Greint hefur verið frá herpes zoster-sýkingum við notkun Tecfidera. Í langtímaframlagsrannsókn sem enn stendur yfir, þar sem 1.736 sjúklingar með MS fá Tecfidera fengu um það bil 5% þátttakenda herpes zoster-sýkingu einu sinni eða oftari, flest tilvikin voru væg til í meðallagi alvarleg. Hjá flestum þátttakendum, þar á meðal þeim sem fengu alvarlega herpes zoster-sýkingu, var fjöldi eítílfrumna yfir eðlilegum neðri mörkum. Hjá flestum einstaklingum með eítílfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegs gildis á sama tíma, var eítílfrumnafæð talin miðlungsmikil eða alvarleg. Flest tilvik herpes zoster-sýkingar sem hafa sést eftir markaðssetningu teljast ekki alvarleg og svöruðu meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um heildareítílfrumufjölda (ALC) hjá sjúklingum með herpes zoster-sýkingar eftir markaðssetningu. Hins vegar voru flestir sjúklingar með eítílfrumnafæð sem var miðlungsmikil ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) eða alvarleg ( $< 0,5 \times 10^9/l$  til  $0,2 \times 10^9/l$ ) í þeim tilvikum þegar greint var frá þeim (sjá kafla 4.4).

### *Frávik 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-dihýdroxývítamíns 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

Í 96 vikna opinni, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var hjá börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum, á aldrinum 10 ára til allt að 18 ára (120 mg tvisvar á dag í

7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag það sem eftir var meðferðarinnar; rannsóknarþýði, n=78), virtist öryggi hjá börnum vera svipað því sem áður sást hjá fullorðnum sjúklingum.

Hönnun klínísku rannsóknarinnar hjá börnum var frábrugðin klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá fullorðnum. Því er ekki hægt að útiloka að hönnun klínísku rannsóknarinnar hafi haft áhrif á tölulegan mun á aukaverkunum á milli barna og fullorðinna.

Eftirfarandi aukaverkanir voru tilkynntar oft ( $\geq 10\%$ ) hjá börnum en fullorðnum:

- Greint var frá höfuðverk hjá 28% sjúklinga sem fengu Tecfidera samanborið við hjá 36% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a.
- Greint var frá aukaverkunum frá meltingarvegi hjá 74% sjúklinga sem fengu meðferð með Tecfidera samanborið við hjá 31% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a. Af þeim voru kvíðverkir og uppköst algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru við notkun Tecfidera.
- Greint var frá aukaverkunum á öndunarfæri, brjósthol og miðmæti hjá 32% sjúklinga sem fengu meðferð með Tecfidera samanborið við hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a. Af þeim voru verkur í munnkoki og hósti algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru við notkun Tecfidera.
- Greint var frá tíðaprautum hjá 17% sjúklinga sem fengu meðferð með Tecfidera samanborið við hjá 7% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a.

Í lítilli 24 vikna opinni rannsókn án samanburðar, hjá börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum á aldrinum 13 til 17 ára (120 mg tvisvar á dag í 7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag það sem eftir var meðferðarinnar; öryggisþýði, n=22), sem fylgt var eftir með 96 vikna framhaldsrannsókn (240 mg tvisvar á dag; öryggisþýði n=20), virtist öryggi hjá börnum svipað því sem sást hjá fullorðnum sjúklingum.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 10-12 ára. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecfidera hjá börnum yngri en 10 ára.

#### 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: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX07

#### 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 fjölga viðtökum Nrf2-háðra andoxandi gena í sjúklingum (t.d. NAD(P)H dehydórogenasa, kínón 1; [NQO1]).

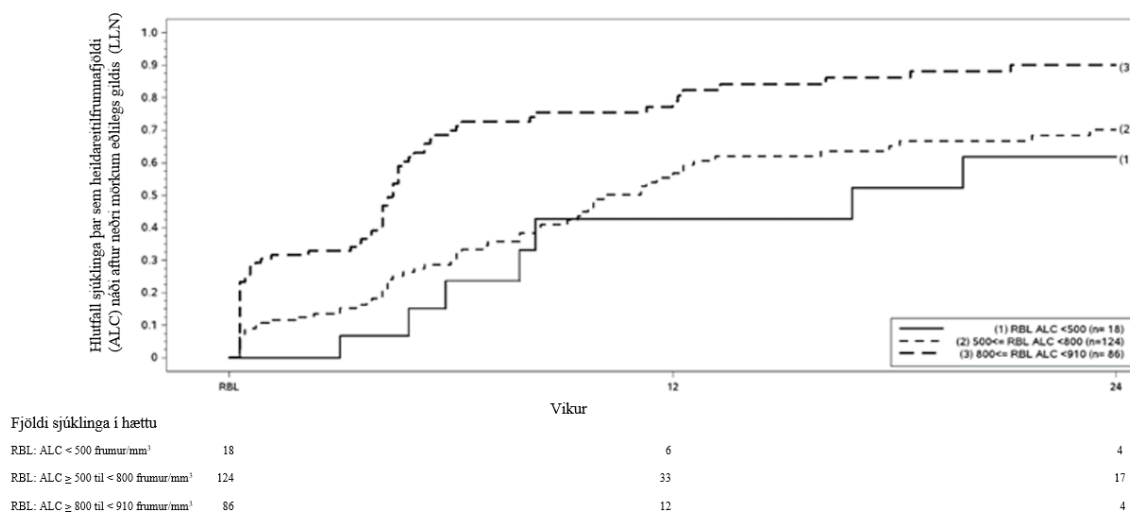
## Lyfhrif

### Áhrif á ónæmiskerfið

Dímetýlfúmarat sýndi bólgueyðandi/ónæmisstýrandi eiginleika í forklínískum og klínískum rannsóknum. Dímetýlfúmarat og mónómetylfúmarat, aðalumbrotsefni dímetýlfúmarats, drógu verulega úr virkjun ónæmisfrumna og losun bólguhvetjandi cýtókína þar á eftir vegna bólgueyðis í forklínískum líkönum. Í klínískum rannsóknum með sóra hafði dímetýlfúmarat áhrif á svipgerð eitilfrumna með því að draga úr losun bólguhvetjandi cýtókína ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ) og örvaði bólgueyðandi framleiðslu ( $T_H2$ ). Dímetýlfúmarat sýndi lækandi áhrif í mörgum líkönum bólgu- og taugabólgu-skemmda. Þegar meðferð hófst með Tecfidera, í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), minnkuðu meðalgildi eitilfrumna um að meðaltali um það bil 30% af grunnildi fyrsta árið en náðu jafnvægi þar á eftir. Í þessum rannsóknum var fylgst með sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN, 910 frumur/mm<sup>3</sup>) sem hættu meðferð með Tecfidera með tilliti til þess hvort eitilfrumnafjöldi næði aftur neðri mörkum eðlilegs gildis.

Mynd 1 sýnir hlutfall sjúklinga sem áætlað er að nái neðri mörkum eðlilegs gildis byggt á Kaplan-Meier aðferðinni án langvarandi alvarlegrar eitilfrumnafæðar. Grunnildi fyrir bata (recovery baseline, RBL) var skilgreint sem síðasti heildareitilfrumnafjöldi (ALC) meðan á meðferð stóð áður en meðferð með Tecfidera var hætt. Áætlað hlutfall sjúklinga sem náðu neðri mörkum eðlilegs gildis ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) í viku 12 og viku 24 sem voru með væga, miðlungsmikla eða alvarlega eitilfrumnafæð við grunnildi fyrir bata, er sýnt í töflu 1, töflu 2 og töflu 3 með 95% öryggisbilum (pointwise confidence intervals). Staðalskekkja Kaplan-Meier matsins á lifunarfallinu er reiknuð út með jöfnu Greenwoods.

**Mynd 1: Kaplan-Meier aðferð; Hlutfall sjúklinga sem náðu bata upp í  $\geq 910$  frumur/mm<sup>3</sup>, þ.e. neðri mörk eðlilegs gildis (LLN), frá grunnildi fyrir bata (RBL)**



**Tafla 1: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með væga eitilfrumnafeð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð**

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með væga eitilfrumnafeð <sup>a</sup>	Í upphafi N=86	Vika 12 N=12	Vika 24 N=4
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Sjúklingar með heildareitilfrumnafeðla < 910 og ≥ 800 frumur/mm<sup>3</sup> við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð.

**Tafla 2: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með miðlungsmikla eitilfrumnafeð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð**

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með miðlungsmikla eitilfrumnafeð <sup>a</sup>	Í upphafi N=124	Vika 12 N=33	Vika 24 N=17
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Sjúklingar með heildareitilfrumnafeðla < 800 og ≥ 500 frumur/mm<sup>3</sup> við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð.

**Tafla 3: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með alvarlega eitilfrumnafeð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð**

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með alvarlega eitilfrumnafeð <sup>a</sup>	Í upphafi N=18	Vika 12 N=6	Vika 24 N=4
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Sjúklingar með heildareitilfrumnafeðla < 500 frumur/mm<sup>3</sup> við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafeð.

### Verkun og öryggi

Tvær 2 ára slembiraðaðar tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu (DEFINE með 1.234 sjúklingum og CONFIRM með 1.417 sjúklingum) voru framkvæmdar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS). Sjúklingar með ágengan MS-sjúkdóm tóku ekki þátt í þessum rannsóknum.

Sýnt var fram á verkun (sjá töflu að neðan) og öryggi hjá sjúklingum 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 gadólíníum (Gd+). Í CONFIRM rannsókninni var samanburður við glatíramerasetat með blindum rannsakanda (þ.e. lækni/rannsakandi í rannsókn sem bar mat á svörum við meðferð var blindaður).

Miðgildi grunnilda sjúklinga í DEFINE 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 CONFIRM 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 mikilvæga og tölfræðilega marktæka lækkun á aðalendapunktinum í DEFINE rannsókninni, hlutfalli sjúklinga sem fékk köst á tveimur árum, og aðalendapunkti í CONFIRM rannsókninni, árlegri kastatiðni (ARR) í tvö ár.

Árleg kastatiðni glatíramerasetats og lyfleysu var 0,286 og 0,401 í CONFIRM rannsókninni, 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
<b>Klínískir endapunktur<sup>a</sup></b>					
Fjöldi sjúklinga	408	410	363	359	350
Árleg kastatiðni	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)
<b>Endapunktur segulómunar<sup>b</sup></b>					
Fjöldi sjúklinga	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 á tveimur 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)

<sup>a</sup>Öll greining á klínískum endapunktum var samkvæmt meðferðaráætlun; <sup>b</sup>fyrir MRI-greininguna var MRI-hópur  
\*P-gildi < 0,05; \*\*P-gildi < 0,01; \*\*\*P-gildi < 0,0001; #ekki tölfræðilega marktækt



Alls tóku 1.736 hæfir sjúklingar með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) úr lykilrannsóknunum (DEFINE og CONFIRM) þátt í opinni, 8 ára framhaldsrannsókn án samanburðar (ENDORSE). Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta langtímaöryggi Tecfidera hjá sjúklingum með RRMS. Af 1.736 sjúklingum fékk um það bil helmingurinn (909, 52%) meðferð í 6 ár eða lengur. 501 sjúklingur fékk samfellda meðferð með 240 mg af Tecfidera tvisvar á dag í öllum 3 rannsóknunum og 249 sjúklingar sem áður fengu lyfleysu í rannsóknum DEFINE og CONFIRM fengu 240 mg tvisvar á dag í ENDORSE rannsókninni. Sjúklingar sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag voru meðhöndlaðir í allt að 12 ár.

Í ENDORSE rannsókninni fékk meira en helmingur allra sjúklinga sem fengu 240 mg af Tecfidera tvisvar á dag ekki bakslag. Hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag í öllum 3 rannsóknunum var leiðrétt árleg kastatíðni 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) í rannsóknunum DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) í ENDORSE rannsókninni. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með lyfleysu lækkaði leiðrétt árleg kastatíðni úr 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) í rannsóknunum DEFINE og CONFIRM í 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) í ENDORSE rannsókninni.

Í ENDORSE rannsókninni var meirihluti sjúklinga (> 75%) ekki með staðfesta versnun fötlunar (mæld sem 6 mánaða samfelld versnun fötlunar). Samanlagðar niðurstöður úr rannsóknunum þremur sýndu að sjúklingar sem fengu meðferð með Tecfidera voru með stöðuga og lága tíðni staðfestrar versunar fötlunar með lítilsháttar meðaltalshækkun EDSS-stiga í ENDORSE. Niðurstöður úr segulómun (fram að ári 6) hjá 752 sjúklingum sem áður höfðu verið teknir inn í segulómunarhóp í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum sýndu að meirihluti sjúklinga (u.þ.b. 90%) höfðu engar meinsemdir í heila sem hlaða upp Gd. Á þessum 6 árum hélst árlegur leiðréttur meðalfjöldi nýrra eða stækkaði T2 og nýrra T1 meinsemda lágur.

Verkun hjá sjúklingum með afar virkan sjúkdóm:

Í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum sást samræmi í áhrifum meðferðar á köst hjá undirhópi sjúklinga með afar virkan sjúkdóm en ekki sáust skýr merki um áhrif á tímalengd samfelldrar versunar 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

Öryggi og verkun Tecfidera hjá börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum var metið í slembiraðaðri, opinni, samanburðarrannsókn með virku lyfi (interferóni beta-1a) og samhliða hópum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum á aldrinum 10 ára til allt að 18 ára. Eitt hundrað og fimmtíu sjúklingum var slembiraðað til að fá dímetýlfúmarat (240 mg tvisvar á dag til inntöku) eða interferon beta-1a (30 µg í vöðva einu sinni í viku) í 96 vikur. Aðalendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem var án nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda samkvæmt segulómun af heila í 96. viku. Helsti aukaendapunkturinn var fjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda samkvæmt segulómun af heila eftir 96 vikur. Lýsandi tölfræði er sett fram þar sem engin staðfestingartilgáta var sett fram fyrirfram fyrir aðalendapunktinn.

Hlutfall sjúklinga í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT population) sem hafði engar nýjar eða nýlega stækkaðar segulskærar T2 meinsemdir í 96. viku miðað við í upphafi var 12,8% fyrir dímetýlfúmarat samanborið við 2,8% í hópnum sem fékk interferon beta-1a. Meðalfjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda í 96. viku miðað við í upphafi, aðlagð að fjölda T2 meinsemda og aldri (þýðisins sem ætlunin var að meðhöndla að undanskildum sjúklingum sem ekki höfðu farið í segulómun) í upphafi, var 12,4 fyrir dímetýlfúmarat og 32,6 fyrir interferon beta-1a.

Líkurnar á klínísku bakslagi voru 34% í hópnum sem fékk dímetýlfúmarat og 48% í hópnum sem fékk interferon beta-1a við lok 96 vikna opna rannsóknartímabilsins.

Öryggi notkunar með tilliti til aukaverkana hjá börnum (á aldrinum 13 ára til allt að 18 ára) sem fengu Tecfidera var í samræmi við það sem sést hafði hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

## 5.2 Lyfjahvörf

Dímetýlfúmarat sem tekið er um munn umbrotnar hratt í fyrstu umferð með vatnsrofi og umbreyttist í aðalumbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, sem einnig er virkt efni. Dímetýlfúmarat mælist ekki almennt í plasma eftir inntöku Tecfidera. Af þessum sökum var öll greining á lyfjahvörfum í tengslum við dímetýlfúmarat 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 hörd 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 dímetýlfúmarats. 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 dímetýlfúmarati er breytileg, á milli 60 l og 90 l. Próteinbinding mónómetýlfúmarats í plasma manna er yfirleitt á milli 27% og 40%.

### Umbrot

Við umbrot dímetýlfúmarats í mönnum skilst minna en 0,1% skammtsins út í þvagi sem óbreytt dímetýlfúmarat. 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  $^{14}C$ -dímetýlfúmarats 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  $CO_2$ , 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 sérstöðum sjúklingahópum

Samkvæmt niðurstöðum dreifigreiningar (ANOVA) var líkamspýngd 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 ( $C_{max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ :  $3,62 \pm 1,16$  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 meðferðarskömmtun.

### 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 mýs og 25, 50, 100 og 150 mg/kg/dag fyrir rottur.

Hjá músum jókst tíðni nýrnáplukrabbameins við 75 mg/kg/dag, útsetningu (AUC) sem jafngildir ráðlögðum skammti fyrir menn. Hjá rottum jókst tíðni nýrnáplukrabbameins og Leydig-frumu kirtilæxla í eistum 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, kaninum 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 nýrnapipla, sem er merki um áverka, sást hjá öllum tegundum. Ofvöxtur nýrnapipla 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 kaninum og er hlutfall plasmabéttni fósturs miðað við móður 0,48 til 0,64 hjá rottum og 0,1 hjá kaninum. Engin vansköpun sást fyrir neina skammta dímetýlfúmarats hjá rottum eða kaninum. 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 kaninum 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 skömmtunum 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.

Tvær rannsóknir á eiturverkunum sem gerðar voru á ungum rottum sem fengu dímetýlfúmarat til inntöku daglega frá 28. degi eftir fæðingu og fram til 90-93 dags eftir fæðingu (jafngildir um það bil 3 ára og eldri hjá mönnum) sýndu svipaðar eiturverkanir á marklíffæri, þ.e. nýru og vömb eins og sást hjá fullorðnum dýrum. Í fyrstu rannsókninni hafði dímetýlfúmarat ekki áhrif á þroska, taugafræðilegt atferli eða frjósemi karlkyns og kvenkyns dýra við allt að stærsta skammti sem var 140 mg/kg/dag (um það bil 4,6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um AUC hjá börnum). Á sama hátt sáust engin áhrif á karlkyns æxlunarlíffæri og tengd líffæri við allt að stærsta skammti af dímetýlfúmarati sem var 375 mg/kg/dag í annarri rannsókninni á ungum karlkyns

rottum (um það bil 15-falt það sem talið er vera AUC við ráðlagðan skammt fyrir börn). Hins vegar var minnkað steinefnainnihald beina og minnkuð beinþéttni lærleggs og lendaliða greinilegt hjá ungum karlkyns rottum. Breytingar á beinþéttni komu einnig fram hjá ungum rottum eftir inntöku díroxímelfúmarats, annars fúmarsýruesters sem umbrotnar *in vivo* í sama virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat. Mörk um engin merkjanleg áhrif (NOAEL) fyrir breytingar á beinþéttni hjá ungum rottum eru um það bil 1,5-falt það AUC sem talið er líklegt við ráðlagðan skammt fyrir börn. Tengsl eru hugsanleg á milli áhrifa á bein og minni líkamsþyngdar, en ekki er hægt að útiloka bein áhrif. Þessar niðurstöður varðandi bein hafa takmarkað mikilvægi fyrir fullorðna sjúklinga. Hvort þær skipta máli fyrir börn er ekki þekkt.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis (sýruhjúpaðar örtöflur)

Örkristallaður sellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Talkúm  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat  
Trietýlsítrat  
Metakrýlsýra – metýlmetakrýlatsamfjöllíða (1:1)  
Metakrýlsýra – etýlakrýlatsamfjöllíða (1:1) 30% dreifing  
Símetikón  
Natríumlárílsúlfat  
Pólýsorbat 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 fláts 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**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

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

## **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 FYLGISEDILL**

## **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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/837/001

**13. LOTUNÚMÉR**

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 MARKADSLEYFISHAFA**

**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 magasýruþolin hörð hylki  
dímetýlfúmarat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Biogen Netherlands B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

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 MARKADSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Tecfidera 120 mg magasýrupolin hörð hylki**  
**Tecfidera 240 mg magasýrupolin hörð hylki**  
dímetýlfúmarat (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 **dímetýlfúmarat**.

#### **Við hverju Tecfidera er notað**

**Tecfidera er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi (heila- og mænusiggi) með endurteknum köstum hjá sjúklingum 13 ára og eldri.**

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).
- ef grunur leikur á að þú sért með sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga eða ef hún hefur verið staðfest.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Tecfidera kann að hafa áhrif á fjölda hvítra blóðkorna, nýru og lifur. Áður en byrjað er að nota Tecfidera mun læknirinn taka blóðprufu til að athuga fjölda hvítra blóðkorna og ganga úr skugga um að nýru og lifur starfi eðlilega. Læknirinn mun gera þessar prófanir reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef fjöldi hvítra blóðkorna minnkar meðan á meðferðinni stendur gæti læknirinn íhugað að láta framkvæma viðbótargreiningar eða að hætta meðferðinni.

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

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

Herpes zoster-sýking (ristill) kann að koma fram við meðferð með Tecfidera. Í sumum tilvikum hafa komið fram alvarlegir fylgikvillar. Þú átt að láta lækninn þinn vita tafarlaust ef þig grunar að þú sért með einhver einkenni ristils.

Ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna (t.d. máttleysi eða breytingar á sjón) eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn vegna þess að þetta geta verið einkenni um sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er alvarlegur sjúkdómur sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða.

Greint hefur verið frá sjaldgæfum en alvarlegum nýrnasjúkdómi (Fanconi-heilkenni) í tengslum við lyf til meðferðar við sóra (húðsjúkdómur) sem innihalda dímetýlfúmarat þegar þau eru gefin samhliða öðrum fúmarsýruesterum. Ef þú tekur eftir auknum þvaglátum, finnur fyrir meiri þorsta og drekkur meira en venjulega, finnur fyrir auknum vöðvaslappleika, brýtur bein eða finnur fyrir almennum verkjum og óþægindum skaltu ræða við lækninn þinn eins fljótt og mögulegt er, svo hægt sé að rannsaka einkennin nánar.

### Börn og unglingar

Varnaðarorð og varúðarreglur sem taldar eru upp hér að ofan eiga einnig við um börn. Tecfidera má nota fyrir börn og unglinga, 13 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 10 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Tecfidera

Látið lækninn 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 fingolímod, 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), vatnslosandi 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 bóluefna (*lifandi bóluefna*) þar sem slíkt getur leitt til sýkingar. Læknirinn mun gefa ráð um hvort gefa ætti aðrar tegundir bóluefna (*dauð bóluefni*).

### **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 brjóstagið**

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

#### Meðganga

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

#### Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort virkt innihaldsefni Tecfidera skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Tecfidera. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagið 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 tiltekna 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

Tecfidera getur lækkað fjölda eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna). Ef fjöldi hvítra blóðkorna er lítill getur það aukið líkur á sýkingu, þar á meðal hættu á sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram eftir 1 til 5 ára meðferð og því á lækinn að halda áfram að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna allan tímann sem meðferðin stendur yfir og þú átt að vera áfram vakandi fyrir hugsanlegum einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eins og lýst er hér fyrir neðan. Hættan á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu getur verið meiri ef þú hefur áður notað lyf sem skerða virkni ónæmiskerfis líkamans.

Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð MS-sjúkdómskasti. Á meðal einkenna geta verið nýtilkomið eða versnandi máttleysi öðrum megin í líkamanum, klaufska, breytingar á sjón, hugsun eða minni, ringlun eða breytingar á persónuleika eða tal- og samskiptaerfiðleikar sem vara lengur en í nokkra daga. Þess vegna er mjög mikilvægt ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna eða ef þú tekur eftir einhverjum nýjum einkennum meðan þú notar Tecfidera, að þú talir við lækinn eins fljótt og hægt er. Talaðu líka við maka þinn eða umönnunaraðila og upplýstu þau um meðferðina þína. Einkenni gætu komið fram sem þú tekur ekki eftir sjálf(ur).

→ **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 fyrirmælum læknisins.

## Algengar aukaverkanir

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

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

### 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 (*albúmin*) 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*)
- herpes zoster (ristill) með einkennum á borð við blöðrur, sviða, kláða eða verki í húð, venjulega bundið við aðra hliðina á efri hluta líkamans eða andlitsins, og önnur einkenni, svo sem hiti og slappleiki á fyrstu stigum sýkingarinnar, með dofa, kláða eða rauðum sársaukafullum blettum í kjölfarið
- nefrennsli

## Börn (13 ára og eldri) og unglingar

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að ofan eiga einnig við um börn og unglinga.

Tilkynnt var oftast um tiltekna aukaverkanir hjá börnum og unglingum heldur en hjá fullorðnum, t.d. höfuðverk, magaverk eða kviðverki, uppköst, verk í hálsi, hósta og sársaukafullar tíðir.



## 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 frárennislagnir 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, trítýlsítrat, metakrýlsýra - metýlmetakrýlatsamfjöllíða (1:1), metakrýlsýra – etýlakrýlatsamfjöllíða (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

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

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

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

### **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

### **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

### **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

### **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

**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

**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

**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>).