

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati (*dimethylis fumaras*).

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati (*dimethylis fumaras*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Roheline ja valge mikrotablette sisaldav gastroresistentne kõvakapsel suurusega 0 ja märgisega “BG-12 120 mg”.

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Roheline gastroresistentne mikrotablette sisaldav kõvakapsel suurusega 0 ja märgisega “BG-12 240 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tecfidera on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*’i raviks täiskasvanud patsientidel ning 13-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*’i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Algannus on 120 mg kaks korda ööpäevas. 7 päeva pärast peab annust suurendama soovitatava säilitusannuseni 240 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui patsiendil jääb annus vahele, ei ole topeltannuse võtmine lubatud. Patsient võib vahelejäänud annuse võtta ainult siis, kui ta jätab annuste vahele 4 tundi. Vastasel juhul peab patsient ootama, kuni on aeg võtta järgmine ettenähtud annus.

Annuse ajutine vähendamine kuni 120 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada õhetuse ilmnemist ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid. Ühe kuu jooksul tuleb taastada soovitatav säilitusannus 240 mg kaks korda ööpäevas.

Tecfidera kapsleid tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Tecfidera võtmine koos toiduga võib parandada taluvust nendel patsientidel, kellel võib tekkida õhetus või seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Erirühmad

Eakad

Kliinilistes uuringutes manustati Tecfidera't piiratud hulgale 55-aastastele ja vanematele patsientidele ja uuringutes ei ole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb noorematest (vt lõik 5.2). Toimeaine toimemehhanismi arvestades puudub teoreetiline põhjus muuta eakate annuseid.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Tecfidera toimet neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Kliinilise farmakoloogia uuringute põhjal puudub vajadus annuste kohandamiseks (vt lõik 5.2). Siiski tuleb raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Täiskasvanutel ja 13-aastastel ja vanematel lastel kasutatakse samu annuseid.

Andmed 10...12-aastaste laste kohta on piiratud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Tecfidera ohutus ja efektiivsus alla 10-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsel tuleb neelata tervelt. Kapslit või selle sisu ei tohi purustada, jagada, lahustada, imeda ega närida, sest mikrotablettide enterokate kaitseb seedetrakti ärrituse eest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Kahtlustatav või kinnitatud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veri/laboratoorsed analüüsid

Neerufunktsioon

Dimetüülfumaraati saavate patsientide kliinilised uuringud näitasid muutusi neerufunktsiooni laboratoorsetes analüüsides (vt lõik 4.8). Nende muutuste kliiniline tähendus on teadmata.

Neerufunktsiooni (nt kreatiniin, vere jääklämmastik ja uriinianalüüs) hindamine on soovitatav teha enne ravi alustamist, pärast 3- ja 6-kuulist ravi ning seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja juhtudel kui see on kliiniliselt näidustatud.

Maksafunktsioon

Ravi dimetüülfumaraadiga võib põhjustada ravimtekkest maksakahjustust, sealhulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (≥ 3 korda üle normi ülemise piiri) ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist (≥ 2 korda üle normi ülemise piiri). See võib tekkida mõne päeva, mitme nädala pärast või hiljem. Pärast ravi lõpetamist täheldati kõrvaltoimete kadumist. Enne ravi alustamist ja kliinilise näidustuse korral ravi ajal on soovitatav hinnata seerumi aminotransferaaside (ntalaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)) ning üldbilirubiini sisaldust veres.

Lümfotsüüdid

Tecfidera'ga ravitud patsientidel võib tekkida lümfopeenia (vt lõik 4.8). Vahetult enne ravi alustamist Tecfidera'ga tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu.

Kui lümfotsüütide arv jääb allapoole lubatud vahemikku, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata võimalikke põhjuseid. Dimetüülfumaraati ei ole uuritud eelnevalt väikese lümfotsüütide arvuga patsientidel ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ravi ei tohi alustada raske lümfopeeniaga patsientidel (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pärast ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu iga 3 kuu järel.

Patsientidel, kellel on lümfopeenia, on PML-i suurenenud riski tõttu soovitatav tugevdatud järelevalve järgnevatel juhtudel.

- Patsientidel, kellel püsib raske pikaajaline lümfopeenia (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb lõpetada ravi suurenenud PML-i riski tõttu.
- Patsientidel, kellel on püsiv mõõdukas lümfotsüütide arvu vähenemine $\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$ rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb Tecfidera'ga saadava ravi riski ja kasu vahelist tasakaalu uuesti hinnata.
- Patsientidel, kelle lümfotsüütide arv jääb alla normi alampiiri (*lower limit of normal*, LLN), mille määratleb kohaliku laboratooriumi referentsvahemik, on soovitatav lümfotsüütide absoluutarvu pidev hindamine. Arvesse tuleb võtta ka täiendavaid individuaalseid PML-i riski suurendada võivaid tegureid (vt allpool alalõik PML-i kohta).

Lümfotsüütide arvu tuleb jälgida kuni selle taastumiseni (vt lõik 5.1). Pärast lümfotsüütide arvu taastumist ja juhul kui puuduvad alternatiivsed ravivõimalused, tuleb kliinilise hinnangu põhjal langetada otsus Tecfidera ravi taasalustamise kohta selle katkestamise järel.

Magnetresonantstomograafia (MRT)

Enne Tecfidera'ga ravi alustamist peab olema võimalik kasutada võrdluseks ravieelset MRT-d (tavaliselt peaks see olema tehtud 3 kuu jooksul). Täiendava MRT-skaneerimise vajadust tuleb kaaluda riiklike ja kohalike soovitude kohaselt. MRT-piltdiagnostikat võib pidada osaks PML-i suurenenud riskiga patsientide tugevdatud järelevalvest. PML-i kliinilise kahtluse korral tuleb viivitamatult teha MRT diagnostilistel eesmärkidel.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Tecfidera'ga ravitavatel patsientidel on teatatud PML-i juhtudest (vt lõik 4.8). PML on John Cunninghami viiruse (JCV) poolt põhjustatud oportunistlik infektsioon, mis võib lõppeda surmaga või raske puudega.

Dimetüülfumaraadi ja teiste fumaraate sisaldavate ravimite kasutamisel on lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv alla LLN-i) patsientidel esinenud PML-i juhtusid. Mõõdukas kuni raske pikaajaline lümfopeenia näib Tecfidera kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid riski ei saa välistada kerge lümfopeenia puhul.

Täiendavad tegurid, mis võivad lümfopeenia foonil PML-i tekke riski suurendada, on:

- ravi kestus Tecfidera'ga. PML-i juhte on esinenud pärast ligikaudu ühe- kuni viieaastast ravi, kuigi haigestumise täpne seos ravi kestusega on selgusetu;
- immunoloogilises kaitses oluliste CD4+ ja eriti CD8+ T-rakkude arvu oluline vähenemine (vt lõik 4.8) ning
- eelnev immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi (vt allpool).

Arstid peavad hindama, kas patsientide sümptomid viitavad neuroloogilisele funktsioonihäirele, ning kui see on nii, siis kas need on *sclerosis multiplex*'i tüüpilised sümptomid või võivad viidata PML-ile.

Esimese PML-ile viitava nähu või sümptomi tekkimisel tuleb ravi Tecfidera'ga ära jätta ja teha asjakohased diagnostilised hindamised, sealhulgas JCV DNA tuvastamine tserebrospinaalvedelikus (CSF) kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) meetodi abil. PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. PML-iga seonduvad tüüpilised sümptomid on varieeruvad, progresseeruvad päevade või nädalate vältel ning hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning muutusi mõtlemises, mälufunktsioonis ja orienteerumises, mis viib segasuse ja isiksuse muutusteni. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud nende PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsient ise ei pruugi märgata. Patsiendile tuleb soovitada, et ta teavitaks oma ravist partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ei ole teadlik.

PML võib tekkida ainult JCV-infektsiooni olemasolu korral. Tuleb arvesse võtta, et lümfopeenია mõju seerumi JCV antikehade testi täpsusele ei ole dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et JCV antikehade testi negatiivne tulemus (normaalse lümfotsüütide arvu puhul) ei välista edaspidist JCV infektsiooni esinemise võimalust.

PML-i tekkimisel tuleb ravi Tecfidera'ga jäädavalt lõpetada.

Enne immunosupressioon- või immunomoduleeriva ravi kasutamist

Tecfidera efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt Tecfidera'le üleviidavatel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Eelneva immunosupressioonravi soodustav mõju PML-i kujunemisele dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel on võimalik.

PML-i juhtudest on teatatud patsientidel, keda raviti eelnevalt natalizumabiga, mille puhul PML on teadaolev risk. Arstid peavad olema teadlikud, et PML-i juhtude puhul, mis tekivad pärast hiljuti lõpetatud ravi natalizumabiga, ei pruugi lümfopeeniat esineda.

Lisaks on suurem osa kinnitatud PML-i juhtudest Tecfidera kasutamisel esinenud eelnevalt immunomoduleerivat ravi saanud patsientidel.

Patsientide üleviimisel muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt ravile Tecfidera'ga tuleb arvesse võtta muu raviviisi preparaatide poolväärtusaegasid ja toimemehhanisme, et vältida täiendavat mõju immuunsusele, vähendades samal ajal *sclerosis multiplex*'i reaktiveerumise riski. Enne Tecfidera'ga ravi alustamist ja regulaarselt kogu ravi vältel on soovitatav teha täisvere analüüse (vt ülal lõik „Veri/laboratoorsed analüüsid”).

Raske neeru- või maksapuudulikkus

Tecfidera toimet raske neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Raske äge seedetrakti haigus

Tecfidera toimet raske ägeda seedetrakti haigusega patsientidele ei ole uuritud ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Õhetus

Kliinilistes uuringutes tekkis 34%-l Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel õhetus. Enamikul patsientidel, kellel tekkis õhetus, oli see kerge või mõõdukas. Uuringud tervete täiskasvanutega näitavad, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Talumatu õhetuse korral võib patsientidel olla kasulik teha lühike ravikuur 75 mg enterokatteta atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Kahes uuringus tervete vabatahtlikega vähenesid õhetuse esinemine ja raskus annustamisperioodi käigus.

Kliinilistes uuringutes ilmnes kolmel dimetüülfumaraati saanud patsiendil 2560-st tõsise õhetuse sümptomeid, mis olid ilmselt ülitundlikkus- või anafülaktilised reaktsioonid. Need kõrvaltoimed ei olnud eluohtlikud, kuid viisid hospitaliseerimiseni. Ravimpreparaadi määravad ja patsiendid peaksid olema teadlikud tõsise õhetuse reaktsioonide tekkevõimalusest (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Anafülaktilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on pärast Tecfidera manustamist teatatud anafülaksia/anafülaksialaadsete reaktsioonide juhtudest (vt lõik 4.8). Sümptomite hulka võivad kuuluda hingeldus, hüpoksia, hüpotensioon, angioödeem, lööve või nõgestõbi. Dimetüülfumaraadi poolt indutseeritud anafülaksia tekkemehhanism on teadmata. Need reaktsioonid tekivad üldjuhul pärast esimest annust, kuid võivad tekkida ka ravi vältel igal ajal ning võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Patsiente tuleb teavitada, et anafülaksia tunnuste või sümptomite tekkimisel peab otsekohe lõpetama Tecfidera kasutamise ja pöörduma arsti poole. Ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

3. faasi platseebokontrolliga uuringutes olid infektsioonijuhtumid ja tõsised infektsioonid Tecfidera't ja platseebot saanud patsientidel sarnased, vastavalt 60% ja 58% ning 2% ja 2%. Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb Tecfidera immunomoduleerivaid omadusi (vt lõik 5.1) arvestades kaaluda ravi katkestamist Tecfidera'ga ja enne ravi taasalustamist hinnata uuesti kasu ja riske. Tecfidera'ga ravi saavaid patsiente tuleb õpetada infektsioonisümptomitest otsekohe arsti teavitama. Tõsiste infektsioonidega patsientidel ei tohi Tecfidera'ga ravi alustada enne, kui infektsioon(id) on lahenenud.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud patsientidel, kelle lümfotsüütide arv oli $< 0,8 \times 10^9/l$ või $< 0,5 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.8). Mõõduka kuni raske pikaajalise lümfoopeeniaga patsientidel ravi jätkamise korral ei saa välistada riski oportunistlike infektsioonide, sh PML-i tekkeks (vt lõik 4.4 alalõik „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)“).

Herpes zoster'i infektsioonid

Tecfidera kasutamisel on teatatud *herpes zoster*'i juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik juhtudest ei olnud tõsised; siiski on teatatud ka tõsistest juhtudest, kaasa arvatud dissemineeritud *herpes zoster*, silma *herpes zoster*, kõrva *herpes zoster*, *herpes zoster*'i neuroloogiline infektsioon, *herpes zoster*'i meningoentsefaliit ja *herpes zoster*'i meningomüeliit. Need kõrvaltoimed võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul. Patsiente tuleb jälgida *herpes zoster*'i nähtude ja sümptomite suhtes, eriti kui samaaegselt teatatakse lümfotsütoopeeniast. *Herpes zoster*'i ilmnemisel tuleb manustada sobivat vöötohatise ravi. Tuleb kaaluda Tecfidera ravi edasilükkamist tõsiste infektsioonidega patsientidel, kuni infektsioon on lahenenud (vt lõik 4.8).

Ravi alustamine

Ravi tuleb alustada järk-järgult, et vähendada õhetuse ja seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt lõik 4.2).

Fanconi sündroom

Fanconi sündroomi juhtudest on teatatud seoses dimetüülfumaraati kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega sisaldava ravimiga. Fanconi sündroomi varajane diagnoosimine ja dimetüülfumaraadi ravi katkestamine on olulised, et ära hoida neerukahjustuse ja osteomalaatsia teket, kuna sündroom on tavaliselt pöörduv. Kõige olulisemad nähud on proteiinuuria, glükosuuria (veresuhkru tase on normis), hüperaminoatsiduuria ja fosfatuuria (võimalik, et koos hüpofosfateemiaga). Progresseerumisel võivad esineda sellised sümptomid, nagu polüuuria, polüdipsia ja proksimaalsete lihaste nõrkus. Harvadel juhtudel võivad esineda lokaliseerimata luuvaluga hüpofosfateemiline osteomalaatsia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine seerumis ja stress-luumurrud. On oluline, et Fanconi sündroom võib esineda ilma kreatiniinisalduse suurenemiseta või

glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemiseta. Ebaselgete sümptomite korral tuleb arvestada Fanconi sündroomiga ja teha vastavad uuringud.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajavastane, immunosupressioon või kortikosteroidravi

Tecfidera't ei ole uuritud kombinatsioonis kasvajavastase- või immunosupressiivse raviga, seega tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik. *Sclerosis multiplex*'i kliinilised uuringud ei näidanud ägenemiste raviks intravenoosete kortikosteroidide lühiajalisel samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist infektsioonide sagenemist.

Vaktsiinid

Ravi ajal Tecfidera'ga võib kaaluda mitte-elusvaktsiinide samaaegset manustamist riikliku vaktsineerimiskava kohaselt. Kliinilises uuringus, milles osales kokku 71 ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i patsienti, tekkis Tecfidera't 240 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 6 kuud (n = 38) või pegüleerimata interferooni vähemalt 3 kuud (n = 33) kasutanud patsientidel teetanuse toksoidile (esilekutsuv antigeen) ja konjugeeritud meningokokk C polüsahhariidvaktsiinile (neoantigeen) võrreldav immuunvastus (määratletud vaktsineerimiseelse tiitri ≥ 2 -kordse suurenemisena pärast vaktsineerimist), kuid immuunvastused konjugeerimata 23-valentse pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini erinevatele serotüüpidele (T-rakkudest sõltumatu antigeen) varieerusid mõlemas ravirühmas. Positiivne immuunvastus, mida määratleti nende kolme vaktsiini antikehade tiitri ≥ 4 -kordse suurenemisena, saavutati mõlemas ravirühmas vähematel uuringus osalejatel. Täheldati väikesi arvulisi erinevusi immuunvastustes teetanuse toksoidi ja pneumokoki 3. serotüübi polüsahhariidile pegüleerimata interferooni kasuks.

Nõrgestatud elusvaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta Tecfidera't kasutavatel patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Elusvaktsiinid võivad suurendada kliinilise infektsiooni tekkeriski ja ei tohi manustada Tecfidera'ga ravi saavatele patsientidel. Manustada võib vaid erandjuhtudel, kui vaktsiini mittesaamise riski loetakse indiviidile kaalukamaks kui võimalikku kliinilise infektsiooni suurenemise riski.

Teised fumaarhappe derivaadid

Ravi ajal Tecfidera'ga peaks vältima teiste fumaarhappe derivaatide (paikse või süsteemse ravimina) samaaegset kasutamist.

Inimesel metaboliseerub dimetüülfumaraat esteraaside toimet suures ulatuses enne süsteemsesse ringesse jõudmist ning edasine metabolism toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu, ilma tsütokroom P450 (CYP) süsteemi osavõtuta. *In vitro* CYP inhibitsiooni ja induktsiooni uuringud, P-glükoproteiini uuring või dimetüülfumaraadi ja monometüülfumaraadi (dimetüülfumaraadi peamine metaboliit) proteiinisiduvuse uuringud ei tuvastanud võimalike koostoimete riski.

Teiste ainete toimed dimetüülfumaraadile

Kliiniline uuring SMi patsientidel tavaliselt kasutatavate ravimite, intramuskulaarse interferooni beeta-1a ja glatirameeratsetaadi, võimalike koostoimete kohta dimetüülfumaraadiga näitas, et need ei muutnud dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili.

Uuringud tervete vabatahtlikega näitasid, et Tecfidera kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Kahes uuringus tervete vabatahtlikega ei muutnud 325 mg (või

samaväärse) enterokatteta atsetüülsalitsüülhappe manustamine 30 minutit enne Tecfidera manustamist annustamisel vastavalt 4 päeva ja 4 nädala jooksul Tecfidera farmakokineetilist profiili. Enne samaaegset manustamist Tecfidera'ga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidele tuleb võtta arvesse atsetüülsalitsüülhappe raviks kasutamisega seotud potentsiaalseid riske. Atsetüülsalitsüülhappe pikaajalist jätkuvat kasutamist (> 4 nädalat) ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tecfidera't võtvate patsientide samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega (nagu aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või liitium) võib suurendada neerutalitlust hõlmavate kõrvaltoimete (nt proteiinuuria, vt lõik 4.8) esinemist (vt lõik 4.4 „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

Möödukas koguses alkoholi tarbimine ei omanud mõju dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile ja ei olnud seotud kõrvaltoimete suurenemisega. Ühe tunni jooksul Tecfidera võtmisest tuleb vältida suurte koguste kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30 mahu% alkoholi) tarbimist, kuna alkohol võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust.

Dimetüülfumaraadi toimed teistele ainetele

In vitro CYP induktsiooniuuringud ei näidanud koostoimet Tecfidera ja suukaudsete kontratseptiivide vahel. *In vivo* uuringus Tecfidera manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (norgestimaat ja etüüülöstradiol) ei kutsunud esile olulist muutust suukaudsete kontratseptiivide mõjus. Muid progestageene sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega ei ole koostoimeuuringuid tehtud, kuid eeldatavasti ei oma Tecfidera neile mõju.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduste registri ja turuletulekujärgsete spontaansete teatiste põhjal on saadaval keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed). Tecfidera raseduste registris on dokumenteeritud dimetüülfumaraati kasutanud hulgiskleroosiga patsientide kohta 289 prospektiivselt kogutud raseduse tulemust. Dimetüülfumaraadi kasutamise kestuse mediaan oli 4,6 rasedusnädalat, kusjuures pärast 6. rasedusnädalat oli kokkupuude ravimiga piiratud (44 raseduse tulemust). Dimetüülfumaraadi kasutamine raseduse nii varajasel perioodil ei näita väärarengutega seotud ega loote/vastsündinu toksilisuse esinemist võrreldes üldise populatsiooniga. Dimetüülfumaraadi kauema või raseduse hilisematel perioodidel kasutamisega seotud risk ei ole teada.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Tecfidera kasutamist raseduse ajal. Raseduse ajal võib ravi Tecfidera'ga kasutada ainult ilmse vajaduse korral ja kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas dimetüülfumaraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb langetada otsus imetamise jätkamise või Tecfidera'ga ravi katkestamise kohta, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi võimalikku kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed dimetüülfumaraadi toime kohta inimese fertiilsusele. Prekliiniliste uuringute andmetest ei nähtu, et dimetüülfumaraat tõstab fertiilsuse vähenemise riski (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tecfidera ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on õhetamine (35%) ja seedetraktiga seotud nähud (st kõhulahtisus (14%), iiveldus (12%), kõhuvalu (10%), valu ülakõhus (10%)). Õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esinevad õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud, võib nende nähtude aeg-ajalt esinemine jätkuda kogu ravi kestel Tecfidera'ga. Kõige sagedamini teatatud kõrvalnähud, mis viisid ravi katkestamiseni, on õhetamine (3%) ja seedetraktiga seotud nähud (4%).

2. ja 3. faasi platseebokontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes manustati Tecfidera't kokku 2513 patsiendile kuni 12 aastat, kogu ekspositsioon on võrdne 11 318 patsiendiaastaga. Kokku 1169 patsienti on saanud vähemalt 5 aastat ravi Tecfidera'ga ja 426 patsienti on saanud ravi Tecfidera'ga vähemalt 10 aastat. Kontrollimata kliiniliste katsete ja platseebokontrollitud kliiniliste katsete kogemused on kooskõlas.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines kliinilistes uuringutes, müügiloa saamise järgsetes ohutusuuringutes ja spontaansetes teadetes, on esitatud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimete esitamisel on kasutatud MedDRA eelistatud termineid ja jaotust MedDRA-organsüsteemi klassidesse. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\,000$)
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gastroenteriit	Sage
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)	Teadmata
	<i>Herpes zoster</i>	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia	Sage
	Leukopeenia	Sage
	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaksia	Teadmata
	Düspnoe	Teadmata
	Hüpköha	Teadmata
	Hüpotensioon	Teadmata
	Angioödeem	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Kõrvetustunne	Sage
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Väga sage
	Kuumahood	Sage
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired	Rinorröa	Teadmata

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Valu ülakõhus	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Düspepsia	Sage
	Gastriit	Sage
	Seedetrakti häire	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Ravimtekkene maksakahjustus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Erüteem	Sage
	Alopeetsia	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Proteинуuria	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Sage
Uuringud	Ketoonid uriinis	Väga sage
	Albumiin uriinis	Sage
	Alanenud leukotsüütide arv	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Õhetus

Platseebokontrollitud uuringutes suurenes Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga õhetuse (vastavalt 34% ja 4%) ja kuumahoogude (vastavalt 7% ja 2%) esinemissagedus. Õhetust kirjeldatakse tavaliselt õhetamise ja kuumahoona, kuid võib esineda ka teise nähte (nt kuumus, punetus, sügelus ja põletustunne). Õhetamine tundub algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb õhetust, võib õhetuse nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel Tecfidera'ga. Enamikul õhetusnähtudega patsientidel olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Kokku katkestas ravi õhetuse tõttu 3% Tecfidera'ga ravi saanud patsientidest. Tõsist õhetust, mida iseloomustab generaliseerunud erüteem, lööve ja/või kihelus, täheldati vähem kui 1%-l Tecfidera'ga ravi saanud patsientidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Tecfidera ravi patsientidel suurenes võrreldes platseeborühmaga seedetraktiga seotud nähtude esinemissagedus (nt kõhulahtisus vastavalt 14% ja 10%, iiveldus 12% ja 9%, valu ülakõhus 10% ja 6%, kõhuvalu 9% ja 4%, oksendamine 8% ja 5% ning düspepsia 5% ja 3%). Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb seedetraktiga seotud nähtusid, võib neid nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel Tecfidera'ga. Enamikul patsientidel, kellel esines seedetraktiga seotud nähtusid, olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Neli protsenti (4%) Tecfidera'ga ravi saanud patsientidest katkestas ravi seedetraktiga seotud nähtude tõttu. Tõsiseid seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas gastroenteriit ja gastriit, täheldati 1%-l Tecfidera'ga ravi saanud patsientidest (vt lõik 4.2).

Maksafunktsioon

Enamikul patsientidel, kellel platseebokontrolliga uuringutes tuvastati maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine, oli see tõus väiksem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Võrreldes platseeborühmaga täheldati Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel maksa transaminaaside tõusu suurenenud esinemissagedust peamiselt ravi esimese 6 kuu jooksul.

Alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi tõus ≥ 3 korda üle ULN esines vastavalt 5%-l ja 2%-l platseeboravi saanud patsientidest ja 6%-l ja 2%-l Tecfidera'ga ravi saanud patsientidest. Transaminaaside tõusu tõttu ravi katkestanuid oli $< 1\%$ ja see näitaja oli sarnane nii Tecfidera kui platseeboravi korral. Platseebokontrolliga uuringutes samaaegset transaminaaside aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud Tecfidera manustamise järel maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja ravimtekke maksakahjustuse (transaminaaside aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri koos üldbilirubiini sisalduse samaaegse suurenemisega > 2 korda üle normi ülemise piiri) juhtudest, mis pärast ravi lõpetamist kadusid.

Lümfopeenia

Platseebokontrolliga uuringutes oli enamikul patsientidel ($> 98\%$) enne ravi alustamist normaalne lümfotsüütide arv. Tecfidera ravi esimese aasta jooksul vähenes lümfotsüütide keskmine arv, misjärel tekkis platoo. Keskmiselt vähenes lümfotsüütide arv ligikaudu 30% võrra, võrreldes algväärtusega. Lümfotsüütide arvu keskmine ja mediaanväärtus jäid normi piiridesse. Lümfotsüütide arvu $< 0,5 \times 10^9/l$ täheldati vähem kui 1%-l platseeboravi saanud ja 6%-l Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel. Lümfotsüütide arv $< 0,2 \times 10^9/l$ leiti ühel Tecfidera'ga ravi saanud patsiendil ja mitte ühelgi platseeboravi patsiendil.

Kliinilistes uuringutes (nii kontrolliga kui ka kontrollita) esines lümfopeeniat 41% Tecfidera'ga ravitud patsientidest (nendes uuringutes määratletud arvuga $< 0,91 \times 10^9/l$). Kerget lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $\geq 0,8 \times 10^9/l$ kuni $< 0,91 \times 10^9/l$) täheldati 28% patsientidest; mõõdukat lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 11% patsientidest; rasket lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 2% patsientidest. Raske lümfopeeniaga rühmas püsis ravi jätkamisel lümfotsüütide arv enamasti $< 0,5 \times 10^9/l$.

Lisaks leiti ühes prospektiivses kontrollrühmata turuletulekujärgses uuringus, et Tecfidera'ga ravi ($n=185$) 48. nädalal oli CD4+ T-rakkude arv kuni 37%-l patsientidest mõõdukalt (näidud vahemikus $\geq 0,2 \times 10^9/l$ kuni $< 0,4 \times 10^9/l$) ja 6%-l patsientidest oluliselt ($< 0,2 \times 10^9/l$) vähenenud ning CD8+ T-rakkude arvu vähenemist esines veelgi enamatel patsientidel: 59%-l patsientidest oli arv $< 0,2 \times 10^9/l$ ja 25%-l patsientidest $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid ravi Tecfidera'ga ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN), lümfotsüütide arvu taastumise suhtes LLN-ile (vt lõik 5.1).

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Tecfidera kasutamisel on teatatud John Cunninghami viiruse (JCV) infektsiooni juhtudest, mis põhjustasid PML-i (vt lõik 4.4). PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. Tecfidera kasutamisel tekkis ühes kliinilises uuringus 1 patsiendil seoses raske pikaajalise lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv valdavalt $< 0,5 \times 10^9/l$ 3,5 aasta jooksul) PML, mis lõppes surmaga. Turuletulekujärgselt on PML-i esinenud ka mõõduka ja kerge lümfopeenia korral ($> 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< LLN$, vastavalt kohaliku laboratooriumi poolt määratletud referentsvahemikule).

Mitmetel PML-i juhtudel, kus PML-i diagnoosimisel mõõdeti T-rakkude arvu alamrühmade kaupa, leiti, et CD8+ T-rakkude arv oli vähenenud näiduni $< 0,1 \times 10^9/l$, samas kui CD4+ T-rakkude arvu vähenemine oli erinev (vahemikus $< 0,05$ kuni $0,5 \times 10^9/l$) ja korreleerus rohkem lümfopeenia üldise

raskusastmega ($< 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< \text{normi alumine piir}$). Seetõttu suurenes nende patsientide puhul CD4+/CD8+ suhtarv.

Pikaajaline mõõdukas kuni raske lümfoopenia näib Tecfidera kasutamisel suurendavat PML-i riski. Kuid PML-i on esinenud ka kerge lümfoopeeniaga patsientidel. Lisaks on turuletulekujärgselt suurem osa PML-i juhtudest esinenud patsientidel vanuses > 50 aastat.

Herpes zoster'i infektsioonid

Tecfidera'ga seoses on teatatud *herpes zoster*'i infektsioonidest. Pikaajalises jätku-uuringus, milles 1736 SM-iga patsienti said ravi, esines ligikaudu 5%-l üks või rohkem *herpes zoster*'i juhtu, millest 42% olid kerge, 55% mõõduka ja 3% raske raskusastmega. Aeg tekkimiseni alates Tecfidera esimesest annusest oli vahemikus ligikaudu 3 kuust kuni 10 aastani. Neljal patsiendil tekkisid tõsised nähud, mis kõik paranesid. Enamikul patsientidest, kaasa arvatud tõsise *herpes zoster*'i infektsiooniga patsiendid, oli lümfotsüütide arv üle normi alampiiri. Suuremal osal patsientidest, kelle lümfotsüütide arv oli samaaegselt LLN-ist väiksem, hinnati lümfoopeenia mõõdukaks või raskeks. Turuletulekujärgselt olid enamik *herpes zoster*'i infektsiooni juhtudest mittetõsised ja lahenesid raviga. Turuletulekujärgselt on saadaval piiratud hulk andmeid lümfotsüütide absoluutarvu (*absolute lymphocyte count*, ALC) kohta *herpes zoster*'i infektsiooniga patsientidel. Siiski esines teatatud juhtudel enamikul patsientidest mõõdukas ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$) või raske ($< 0,5 \times 10^9/l$ kuni $0,2 \times 10^9/l$) lümfoopenia (vt lõik 4.4).

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Platseebokontrollitud uuringutes mõõdeti ketoonide sisaldus uriinis (1+ või kõrgem), mida esines Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel rohkem (45%) võrreldes platseeborühmaga (10%). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ebasoovitavaid kliinilisi tagajärgi.

1,25-dihüdroksüvitamiin D tasemed alanesid Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 25% ja 15%) ning parathormooni (PTH) tasemed tõusid Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne tõus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 29% ja 15%). Nende parameetrite keskmised väärtused jäid normi piiridesse.

Ravi esimese 2 kuu jooksul täheldati mööduvat eosinofiilide keskmise arvu suurenemist.

Lapsed

96-nädalases avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga uuringus said ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga lapsed ($n = 7$, 10-aastased kuni vähem kui 13-aastased, ja $n = 71$, 13-aastased kuni vähem kui 18-aastased) raviks 120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas. Ohutusprofiil oli lastel sarnane varem täiskasvanutel täheldatuga.

Laste kliiniline uuring erines ülesehituselt täiskasvanute platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest. Seetõttu ei saa välistada, et erinevused laste ja täiskasvanute populatsioonides esinenud kõrvaltoimete arvus võisid osaliselt olla põhjustatud kliinilise uuringu ülesehitusest. Lastel esines seedetrakti häireid, samuti respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häireid ning kõrvaltoimetena peavalu ja düsmenorröad sagedamini ($\geq 10\%$) kui täiskasvanutel. Nende kõrvaltoimete esinemissagedused lastel olid järgmised:

- Peavalu esines 28%-l Tecfidera'ga ravitud patsientidest võrreldes 36%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.
- Seedetrakti häireid esines 74%-l Tecfidera'ga ravitud patsientidest võrreldes 31%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal Tecfidera'ga kõhuvalu ja oksendamist.

- Respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häireid esines 32%-l Tecfidera'ga ravitud patsientidest võrreldes 11%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal Tecfidera'ga orofarüingeaalset valu ja köha.
- Düsmenorröad esines 17%-l Tecfidera'ga ravitud patsientidest võrreldes 7%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.

Väikeses 24-nädalases avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 13- kuni 17-aastastel lastel (120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas; n = 22), millele järgnes 96-nädalane jätku-uuring (240 mg kaks korda ööpäevas; n = 20), oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on Tecfidera üleannustamise juhtudest. Neil juhtudel kirjeldatud sümptomid vastasid Tecfidera teadaolevale ohutusprofiilile. Terapeutilisi sekkumismeetmeid Tecfidera eritumise intensiivistamiseks ei teata ja puudub kindel antidoot. Üleannustamisel soovitatakse alustada sümptomaatilist toetavat ravi kliiniliste näidustuste järgi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX07

Toimemehhanism

Mehhanism, mille kaudu dimetüülfumaraat avaldab toimet *sclerosis multiplex*'ile, ei ole täielikult teada. Prekliinilised uuringud näitavad, et dimetüülfumaraadi farmakodünaamilist vastust vahendatakse peamiselt juhtgeeni Nrf2 – *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* – transkriptsioonitee aktiveerimise kaudu. On leitud, et dimetüülfumaraat reguleerib patsientidel Nrf2-st sõltuvaid antioksüdatiivseid geene (nt NAD(P)H dehüdrogenaas, kinoon 1; NQO1).

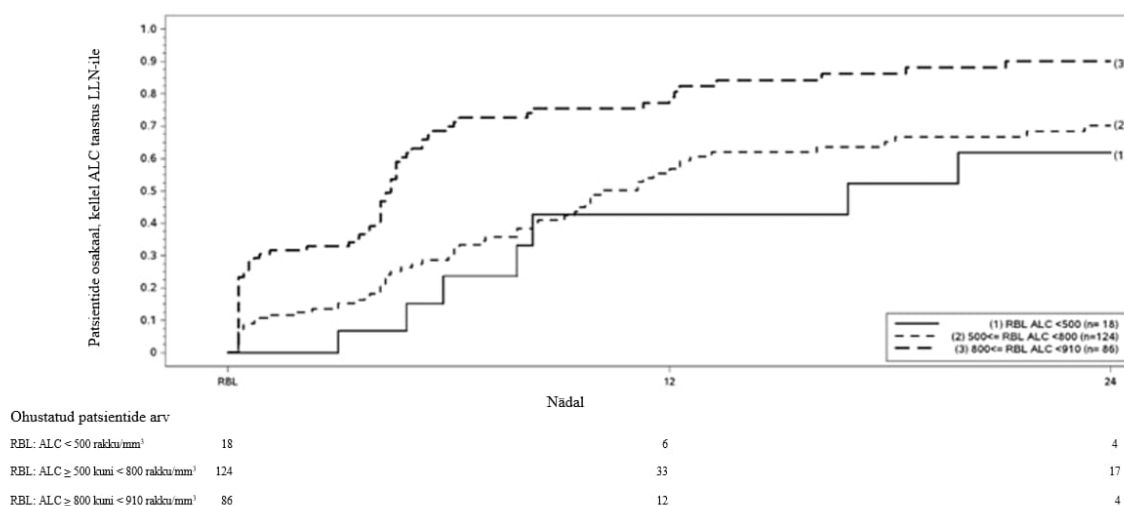
Farmakodünaamilised toimed

Toime immuunsüsteemile

Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes näitas dimetüülfumaraat põletikuvastaseid ja immunomoduleerivaid toimeid. Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat, dimetüülfumaraadi peamine metaboliit, alandasid prekliinilistes mudelites märkimisväärselt immuunrakkude aktiveerimist ja sellele järgnevat põletikueelset tsütokiinide vabanemist vastuseks põletikuliste stiimulitele. Kliinilistes uuringutes psoriaasi põdevate patsientidega avaldas dimetüülfumaraat toimet lümfotsüütide fenotüüpidele põletikueelsete tsütokiinide profiilide (T_H1, T_H17) pärssimisega ja kaldumisega põletikuvastaste (T_H2) tootmisele. Dimetüülfumaraat näitas ravitoimet mitmes põletikuliste ja närvisüsteemi põletikuliste kahjustuste mudelites. III faasi uuringutes *sclerosis multiplex*'i patsientidega (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) langes lümfotsüütide tase Tecfidera ravi esimese aasta jooksul järkjärgult keskmiselt ligikaudu 30% nende algväärtusest, misjärel tekkis platoo. Nendes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid ravi ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), et lümfotsüütide arv taastuks LLN-ile.

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid hinnangu järgi LLN-i Kaplan-Meieri meetodi põhjal ilma pikaajalise raske lümfoopeeniata. Taastumise algtase (ing k *recovery baseline*, RBL) määratleti kui viimane raviaegne ALC enne ravi lõpetamist. Hinnanguline patsientide osakaal, kellel taastus LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. ja 24. nädalal, kellel oli kerge, mõõdukas või raske lümfoopeenia, RBL-il, on esitatud tabelis 1, tabelis 2 ja tabelis 3 95% punktikaupa usaldusvahemikega. Ellujäämisfunktsiooni Kaplan-Meieri hinnangu standardviga arvutati Greenwoodi valemi abil.

Joonis 1. Kaplani-Meieri meetod; taastumisega patsientide osakaal taastumise algtasemelt (RBL) kuni ≥ 910 rakku/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) LLN



Märkus: 500 rakku/mm³, 800 rakku/mm³, 910 rakku/mm³ on vastavalt $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ ja $0,9 \times 10^9/l$.

Tabel 1. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, kerge lümfoopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid

Kerge lümfoopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 86	12. nädal N = 12	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Patsiendid, kellel oli $ALC < 0,9 \times 10^9/l$ ja $\geq 0,8$ rakku $\times 10^9/l$ RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid.

Tabel 2. Kaplan-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, mõõdukas lümfoopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid

Mõõduka lümfoopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 124	12. nädal N = 33	24. nädal N = 17
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Patsiendid, kellel oli $ALC < 0,8 \times 10^9/l$ ja $\geq 0,5 \times 10^9/l$ RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid.

Tabel 3. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, raske lümfopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid

Raske lümfopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 18	12. nädal N = 6	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Patsiendid, kellel oli ALC < 0,5 × 10⁹/l RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks 2-aastast randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut (DEFINE 1234 patsiendiga ja CONFIRM 1417 patsiendiga) ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) patsientidega. Nendes uuringutes ei kaasatud progresseeruva SMi vormiga patsiente.

Efektiivsust (vt tabel 4) ja ohutust näidati järgmiste näitajatega patsientidel: laiendatud invaliidsus seisundi skaala (EDSS) skoor 0 kuni 5, vähemalt 1 ägenemine aasta jooksul enne randomiseerimist või 6 nädala jooksul enne randomiseerimist tehtud aju MRT-uuring, mis näitas vähemalt ühte gadoliinium-kontrasteeruvat (Gd+) kollet. Uuringus CONFIRM kasutati võrdlusravimina glatirameeratsetaati ja tulemusi hinnati pimemeetodiga (st uuringu arst/uurija hindas ravivastust pimedalt).

Uuringus DEFINE olid patsientidel järgmised keskmised tunnused uuringu alustamisel: vanus 39 eluaastat, haiguse kestus 7 aastat ja EDSS-i skoor 2,0. Lisaks oli 16%-l patsientidel EDSS-i skoor > 3,5, 28%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 42% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 36%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 1,4).

Uuringus CONFIRM olid patsientidel järgmised keskmised alghetke tunnused: vanus 37 eluaastat, haiguse kestus 6 aastat ja EDSS-i skoor 2,5. Lisaks oli 17%-l patsientidel EDSS-i skoor > 3,5, 32%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 30% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 45%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 2,4).

Võrreldes platseeborühmaga ilmnes Tecfidera'ga ravi saanud patsientidel kliiniliselt oluline ja statistilise tähendusega vähenemine järgmiste näitajate osas: Uuringu DEFINE esmane tulemusnäitaja, ägenemisega patsientide osakaal 2 aasta jooksul; Uuringu CONFIRM esmane tulemusnäitaja, aasta keskmine ägenemiste määr (ing k *annualised relapse rate*, ARR) 2 aasta jooksul.

Tabel 4. Kliinilised ja MRT-ga seotud tulemusnäitajad uuringutes DEFINE ja CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	Tecfidera 240 mg kaks korda päevas	Platseebo	Tecfidera 240 mg kaks korda päevas	Glatirameeratsetaat
Kliinilised tulemusnäitajad^a					
Patsientide arv	408	410	363	359	350
Aasta keskmine ägenemiste määr	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Ägenemiste määra suhe (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	Tecfidera 240 mg kaks korda päevas	Platseebo	Tecfidera 240 mg kaks korda päevas	Glatirameeratsetaat
Ägenemiste osakaal	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
12 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
24 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT tulemusnäitajad^b					
Patsientide arv	165	152	144	147	161
Uute või suurenevate T2-kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
T2-kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansside suhe (ing k <i>odds ratio</i> , OR) (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Uute T1 hüpointensiivsete kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
T1-kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aKõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsusliku populatsiooni alusel; ^bMRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001; #statistiliselt mitteoluline

Avatud kontrollita 8-aastane jätku-uuring (ENDORSE) hõlmas 1736 sobivat RRMS-iga patsienti kesketest uuringutest (DEFINE ja CONFIRM). Uuringu esmane eesmärk oli hinnata Tecfidera pikaajalist ohutust RRMS-iga patsientidel. 1736 patsiendist raviti ligikaudu pooli (909, 52%) 6 aastat

või kauem. Kõigis kolmes uuringus raviti 501 patsienti pidevalt 240 mg Tecfidera'ga kaks korda ööpäevas ja 249 patsienti, keda raviti eelnevalt platseeboga uuringutes DEFINE ja CONFIRM, said uuringus ENDORSE 240 mg kaks korda ööpäevas. Patsiente, kes said ravi kaks korda ööpäevas pidevalt, raviti kuni 12 aastat.

Uuringu ENDORSE ajal ei esinenud enam kui pooltel patsientidest, keda raviti Tecfidera'ga annuses 240 mg kaks korda ööpäevas, retsidiivi. Patsientidel, keda raviti pidevalt kaks korda ööpäevas kõigis kolmes uuringus, oli korrigeeritud ARR 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) uuringutes DEFINE ja CONFIRM ning 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) uuringus ENDORSE. Varem uuringutes DEFINE ja CONFIRM platseeboga ravitud patsientidel vähenes korrigeeritud ARR 0,330-lt (95% CI: 0,266; 0,408) uuringus ENDORSE 0,149-ni (95% CI: 0,116, 0,190).

Uuringus ENDORSE ei olnud enamikul patsientidest (> 75%) kinnitatud haiguse progresseerumist (mõõdetuna 6-kuulise haiguse püsiva progresseerumisena). Kolme uuringu koondtulemused näitasid, et Tecfidera'ga ravitud patsientidel oli haiguse progresseerumise määr järjepidev ja madal ning EDSS-i keskmine skoor tõusis uuringu ENDORSE jooksul veidi. MRT hinnangud (kuni 6. aastani, kokku 752 patsiendil, kes olid varem kaasatud uuringutes DEFINE ja CONFIRM MRT-rühma) näitasid, et enamikul patsientidest (ligikaudu 90%) ei esinenud Gd-kontrasteeruvat kollet. Kuue aasta jooksul jäi iga-aastane uute või alles suurenenud T2- ja uute T1-kahjustuste korrigeeritud keskmine arv madalaks.

Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel

Uuringutes DEFINE ja CONFIRM ilmnes haiguse kõrge aktiivsusega patsientide alarühmas pideva ravi mõju retsidiividele, samas 3 kuu järel püsiva puude tekkimisele antud ajaline mõju ei olnud selgelt väljendunud. Uuringute mudelite tõttu määratleti haiguse kõrge aktiivsus järgnevalt:

- Patsiendid, kellel esines 2 või enam retsidiivi ühe aasta jooksul ja kellel oli üks või rohkem Gd-kontrastseid koldeid aju MRT uuringul (n=42 DEFINE uuringus; n=51 CONFIRM uuringus) või
- Patsiendid, kelle ravivastus beeta-interferooni täispika ja adekvaatse ravikuuriga (vähemalt ühe aasta pikkune raviaeg) ebaõnnestus ning oli esinenud vähemalt 1 retsidiiv eelneva aasta jooksul ravi käigus ning kellel esines vähemalt 9 T2-hüperintensiivset kollet aju MRT uuringul või vähemalt 1 Gd-kontrastne kolle või patsiendid, kellel oli muutumatu või suurenenud retsidiivide määr eelneval aasta võrreldes 2 eelneva aastaga (n=177 DEFINE uuringus; n=141 CONFIRM uuringus).

Lapsed

Tecfidera ohutust ja efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga lastel hinnati randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga (beeta-1a interferoon) paralleelrühmadega uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 10-aastastel kuni vähem kui 18-aastastel lastel. 150 patsienti randomiseeriti ravile kas dimetüülfumaraadiga (240 mg kaks korda ööpäevas suukaudselt) või beeta-1a interferooniga (30 µg intramuskulaarselt üks kord nädalas) 96 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kollete arv 96. nädalal. Esmase tulemusnäitaja kohta esitatakse kirjeldavad statistilised andmed, sest kinnitatavat hüpoteesi ei olnud eelnevalt kavandatud.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal ravieelsega võrreldes dimetüülfumaraadi rühmas 12,8% võrreldes 2,8%-ga beeta-1a interferooni rühmas. MRT-uuringutes täheldatud uute või esmaselt laienenud T2-kollete keskmine arv 96. nädalal ravieelsega võrreldes, kohandatuna T2-kollete ravieelse arvu ja vanusega (ravikavatsuslikus populatsioonis, välja arvatud MRT-mõõtmisteta patsiendid), oli dimetüülfumaraadi rühmas 12,4 ja beeta-1a interferooni rühmas 32,6.

Kliinilise retsidiivi tõenäosus oli 96-nädalase avatud uuringu lõpuks dimetüülfumaraadi rühmas 34% ja beeta-1a interferooni rühmas 48%.

Ohutusprofiil Tecfidera't kasutanud lastel (vanuses 13 kuni vähem kui 18 aastat) oli kvalitatiivselt kooskõlas varem täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudselt manustatav dimetüülfumaraat allub kiirele presüsteemsele hüdrolüüsile esteraaside poolt ja muudetakse selle peamiseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks, mis on samuti aktiivne. Pärast Tecfidera suukaudset manustamist ei ole dimetüülfumaraat plasmas mõõdetav. Seetõttu tehti kõik dimetüülfumaraadiga seotud farmakokineetilised analüüsid plasma monometüülfumaraadi kontsentratsioonidega. Farmakokineetilised andmed saadi *sclerosis multiplex*'iga patsientidelt ja tervetelt vabatahtlikelt.

Imendumine

Monometüülfumaraadi T_{max} on 2 kuni 2,5 tundi. Kuna Tecfidera gastroresistentsed kõvakapslid sisaldavad enterokattega kaitstud mikrotablette, siis ei toimu imendumist enne nende maost väljumist (üldiselt vähem kui 1 tund). SMI patsientidel oli 240 mg annuse kaks korda päevas koos toiduga manustamise järel maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 1,72 mg/l ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 8,02 tundi mg/l. Kokkuvõttes tõusid C_{max} ja AUC uuritud annuste vahemikus (120 mg kuni 360 mg) proportsionaalselt annuste suurusele. *Sclerosis multiplex*'iga uuritavatel tehtud uuringus, mille annustamisskeem oli kolm korda päevas, manustati 4-tunnise vahega kaks 240 mg annust. Selle tulemuseks oli minimaalne kuhjumine, mis ei ole ohutuse seisukohalt oluline. Nende maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} oli 12% kõrgem võrreldes patsientidega, kellele annustati kaks korda päevas (1,72 mg/l annusega kaks korda päevas võrreldes 1,93 mg/l annusega kolm korda päevas).

Toidul ei ole kliiniliselt olulist toimet dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile. Siiski tuleb Tecfidera't võtta koos toiduga, sest see vähendab õhetust või seedetraktiga seotud kõrvalnähte (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast 240 mg dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist jääb jaotusruumala vahemikku 60 l kuni 90 l. Monometüülfumaraadi seonduvus plasmavalkudega on üldiselt 27% kuni 40%.

Biotransformatsioon

Inimesel metaboliseerub dimetüülfumaraat ulatuslikult ja muutumatul kujul väljub uriiniga vähem kui 0,1% annusest. Enne süsteemsesse ringesse jõudmist metaboliseeritakse see seedetraktis, veres ja kudedes olevate esteraaside poolt. Edasine metabolism toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu ning see ei sõltu tsütokroom P450 (CYP) süsteemist. ^{14}C -dimetüülfumaraadi 240 mg üksikannuse manustamise järgselt oli inimese plasma peamine metaboliit glükoos. Muud ringlevad metaboliidid olid fumaarhape, sidrunhape ja monometüülfumaraat. Fumaarhappe metabolismi lõppfaas toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu, sealjuures on väljahingatava õhu CO_2 eliminatsiooni põhiline tee.

Eritumine

Dimetüülfumaraadi põhiline eritumine toimub väljahingatava õhu CO_2 kaudu, mis moodustab annusest 60%. Eritumine neerude kaudu ja väljaheitega on teisese tähtsusega ning moodustab vastavalt 15,5% ja 0,9% annusest.

Monometüülfumaraadi lõplik poolväärtusaeg on lühike (ligikaudu 1 tund) ja enamasti ei tuvastata inimesel 24 tunni pärast organismis monometüülfumaraati. Dimetüülfumaraadi korduvate annuste manustamisel vastavalt raviskeemile ei esinenud dimetüülfumaraadi või monometüülfumaraadi kuhjumist.

Lineaarsus

Üksiku ja mitme annusega uuring annustega vahemikus 120 mg kuni 360 mg näitas, et dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioon tõuseb annustega ligikaudu proportsionaalselt.

Farmakokineetika patsientide erirühmadel

Dispersioonanalüüsi (ANOVA) tulemustest lähtudes on RRMS patsientidel plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$ ja AUC põhjal) peamiseks muutujaks kehakaal, kuid see ei mõjutanud kliinilistes uuringutes hinnatud ohutuse ja tõhususe näitajaid.

Sugu ja vanus ei oma dimetüülfumaraadi farmakokineetikas kliiniliselt olulist mõju. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Neerukahjustus

Kuna eritumine neerude kaudu on dimetüülfumaraadi elimineerimisel teise tähtsusega, moodustades vähem kui 16% manustatud annusest, siis neerukahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud.

Maksakahjustus

Kuna dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat metaboliseeritakse esteraaside poolt CYP450 süsteemi osaluseta, siis maksakahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud.

Lapsed

Kaks korda ööpäevas võetava 240 mg dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili hinnati väikeses avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel vanuses 13 kuni 17 aastat ($n = 21$). Tecfidera farmakokineetika oli nendel noorukitest patsientidel kooskõlas varem täiskasvanud patsientidel täheldatuga ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, mis vastab üldisele ööpäevasele AUC väärtusele 7,24 h.mg/l).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevates lõikudes – toksilisus ja reproduktsioonitoksilisus – kirjeldatud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele.

Genotoksilisus

Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat olid negatiivsed *in vitro* testide seerias (Ames, kromosoomaberratsioon imetajarakkudes). Dimetüülfumaraat oli negatiivne *in vivo* rottide mikronukleuste testis.

Kartsinogenees

Dimetüülfumaraadi kartsinogeensuse uuringud viidi läbi hiirtel ja rottidel 2 aasta jooksul. Dimetüülfumaraati manustati suukaudselt hiirtele annustes 25, 75, 200 ja 400 mg kilogrammi kohta päevas ja rottidele annustes 25, 50, 100 ja 150 mg kilogrammi kohta päevas.

Hiirtel suurenes neerutuubulite kartsinoomi esinemissagedus annusega 75 mg/kg ööpäevas, mis on ekvivalentne (AUC põhjal) kontsentratsiooniga inimesele soovitatava ööpäevase annuse korral. Rottidel suurenes neerutuubulite kartsinoomi ja Leydigi rakkude adenoomi esinemissagedus annusega 100 mg/kg/päevas, mis on inimese soovitatavast päevasest annusest ligikaudu 2 korda kõrgem. Nende leidude seos inimeste terviseriskiga ei ole veel selge.

Hiirtel suurenes mao mitteglandulaarse osa (eesmagu) lamerakulise papilloomi ja kartsinoomi esinemine inimesele soovitatava annuse manustamisel, rottidel aga alla inimesele soovitatava annuse (AUC põhjal) manustamisel. Inimestel ei ole näriliste eesmaole vastavat organit.

Toksilisus

Mittekliinilistes uuringutes manustati rottidele, küülikutele ja ahvidele suukaudselt sondiga dimetüülfumaraadi suspensiooni (dimetüülfumaraat 0,8% hüdroksüpropüülmetüülselluloosis). Korduvtoksilisuse uuring koertel viidi läbi dimetüülfumaraadi kapslite suukaudse manustamisega.

Hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel täheldati pärast korduvat suukaudset dimetüülfumaraadi manustamist muudatusi neerudes. Kõikidel liikidel täheldati neerutuubulite epiteelkoe regeneratsiooni, mis viitab kahjustusele. Rottidel leiti pärast eluaja vältel annustamist (2-aastane uuring) neerutuubulite hüperplaasia. Koertel, kellele manustati 11 kuu jooksul üks kord ööpäevas suukaudselt dimetüülfumaraadi annuseid, täheldati soovitatavast annusest 3 korda suurema annuse puhul (AUC alusel) kortikaalse atroofia arvatud piirini jõudmist. Ahvidel, kellele manustati 12 kuu jooksul iga päev suukaudselt dimetüülfumaraati, täheldati soovitatavast 2 korda suuremate annuste kasutamisel (AUC alusel) üksikute rakkude nekroosi. 6-kordse soovitatava annuse kasutamisel (AUC alusel) täheldati interstitsiaalset fibroosi ja kortikaalset atroofiat. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Rottidel ja koertel leiti munandites seminaalse epiteeli degeneratsioon. Rottidel ilmnemised muutused ligikaudse soovitatava annuse manustamisel ja koertel 3-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Kolm kuud või kauem kestnud hiirte ja rottide eesmao uuringute tulemuste leidudes sisaldasid lameepiteeli hüperplaasia ja hüperkeratoos, põletik ja lamerakuline papilloom ja kartsinoom. Inimestel ei ole näriliste eesmaole vastavat organit.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine isastele rottidele annustes 75, 250 ja 375 mg/kg/päevas enne paaritumist ja selle ajal ei mõjutanud kuni kõrgeima testitud annuseni (vähemalt 2-kordne soovitatav annus AUC alusel) isaste viljakust. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine emastele rottidele annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas enne paaritumist ja selle ajal ning jätkuvalt tiinuse 7. päevani põhjustas kõrgeima testitud annuse juures (11-kordne soovitatav annus AUC alusel) indlustsüklite arvu vähenemist 14 päeva kohta ja tõstis pikenenud innavaba ajaga loomade arvu. Need muutused ei mõjutanud viljakust või elujõuliste loodete arvu.

Dimetüülfumaraat imendub rottidel ja küülikutel läbi platsentaarbarjääri loote verre, uuringus oli loote ja emaslooma plasmakontsentratsiooni suhe vastavalt 0,48 kuni 0,64 ja 0,1. Väärarenguid ei tuvastatud rottidel ja küülikutel mis tahes dimetüülfumaraadi annuste juures. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas põhjustas 4-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures kõrvaltoimeid emasloomale ning 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures vähendas loote kehakaalu ja aeglustas luustumist (pöialuud ja tagajäseme varbalülid). Eeldatakse, et madal loote kaal ja aeglustunud luustumine tuleneb sekundaarselt emaslooma toksilisusest (kehakaalu langus ja vähenenud toitumine).

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil annustes 25, 75 ja 150 mg/kg/päevas ei avaldanud toimet embrüo-loote arengule. 7-kordse soovitatava annuse manustamine põhjustas emaslooma kehakaalu langust ja 16-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel suurenes tiinuse enneaegsete katkemiste arv.

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine rottidele tiinuse ja laktatsiooni perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas põhjustas F1-põlvkonna järglaste madalama kehakaalu ja 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures F1-isaste sugulise küpsemise aeglustumise. Toimet F1-põlvkonna järglaste viljakusele ei olnud. Eeldatakse, et järglaste madal kehakaal tuleneb

sekundaarselt emaslooma toksilisusest.

Toksilisus noorloomadel

Kahes toksilisuse uuringus noortel rottidel, kellele manustati üks kord ööpäevas suu kaudu dimetüülfumaraati alates sünnijärgsest 28. päevast kuni sünnijärgse 90. kuni 93. päevani (samaväärne ligikaudu 3 aasta vanusega ja rohkem inimestel), täheldati sarnaseid sihtorgani toksilisusi neerudes ja eesmaos, nagu oli täheldatud täiskasvanud loomadel. Esimeses uuringus ei mõjutanud dimetüülfumaraat arengut, neuroloogilist käitumist ega isas- või emasloomade fertiilsust kuni suurima annuseni 140 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4,6-kordne inimesele soovitatav annus, mis on saadud piiratud AUC andmete põhjal laste kohta). Teises uuringus rottide noorte isasloomadega ei täheldatud samuti toimeid isasloomade reproduktiiv- ja abielunditele kuni dimetüülfumaraadi suurima annuseni 375 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 15 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral). Kuid noortel isastel rottidel täheldati reieluu ja nimmelülide luukoe mineraalide sisalduse ja tiheduse vähenemist. Noortel rottidel täheldati luu densitomeetria muutusi ka pärast suukaudse dioksimeelfumaraadi manustamist, mis on samuti fumaarhappe ester, mis metaboliseerub samaks aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks *in vivo*. Densitomeetria muutuste suhtes oli noorte rottide kõrvaltoimeteta tase ligikaudu 1,5 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral. Luudele avalduva toime seos kehamassi vähenemisega on võimalik, kuid ei saa välistada ka otsese toime olemasolu. Luudel täheldatud leidude olulisus täiskasvanud patsientidele on piiratud. Olulisus laste puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu (gastroresistentse kattega mikrotabletid)

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Talk
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Trietüülsitraat
Metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1)
Metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon
Simetikoon
Naatriumlaurylsulfaat
Polüsorbaat 80

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Briljantsinine FCF (E133)
Kollane raudoksiid (E172)

Kapslite trüvivärv (must tint)

Šellak
Kaaliumhüdroksiid
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

14 gastroresistentset kõvakapslit PVC/PE/PVDC-PVC alumiinium blisterpakendis.

240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

56 või 168 gastroresistentset kõvakapslit PVC/PE/PVDC-PVC/alumiiniumist blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. jaanuar 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid
dimethylis fumaras

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/837/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tecfidera 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KUUMTIHENDATUD BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid
dimethylis fumaras

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Hommik
Õhtu
E
T
K
N
R
L
P

Sümbol päike

Sümbol kuu

14 gastroresistentset kõvakapslit

Suukaudne.

Üks kapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecfidera 120 mg
dimethylis fumaras

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid
dimethylis fumaras

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 gastroresistentset kõvakapslit
168 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30° C.
Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tecfidera 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KUUMTIHENDATUD BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid
dimethylis fumaras

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Hommik

Õhtu

E

T

K

N

R

L

P

Sümbol päike

Sümbol kuu

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecfidera 240 mg
dimethylis fumaras

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

dimetüülfumaraat (*dimethylis fumaras*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tecfidera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tecfidera võtmist
3. Kuidas Tecfidera't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tecfidera't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tecfidera ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tecfidera

Tecfidera on ravimpreparaat, mis sisaldab aktiivset toimeainet **dimetüülfumaraati**.

Milleks Tecfidera't kasutatakse

Tecfidera't kasutatakse 13-aastastel ja vanematel patsientidel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex* - SM) raviks.

SM on pikaajaline seisund, mis mõjutab kesknärvisüsteemi (KNS), sealhulgas peaaaju ja seljaaju. Ägenemiste-haigusnähtude ajutise kadumisega SMi iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakkide (retsidiivide) tekkimise sümptomid. Sümptomid on igal patsiendil erinevad, aga tavaliselt väljenduvad kõndimishäiretes, tasakaaluhäiretes ja nägemishäiretes (nt hägune või topeltnägemine). Need sümptomid võivad ataki möödumisel täielikult kaduda, kuid mõned häired võivad jääda püsima.

Kuidas Tecfidera toimib

Tecfidera tundub aitavat, kaitstes teie pea- ja seljaaju keha kaitsesüsteemi rünnakute eest. See võib ka edasi lükata teie SMi jätkuvat halvenemist.

2. Mida on vaja teada enne Tecfidera võtmist

Tecfidera't ei tohi võtta

- **kui olete dimetüülfumaraadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;**
- **kui on kahtlus, et te põete harva esinevat ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML) või kui PML-i diagnoos on kinnitust leidnud.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tecfidera võib mõjutada teie **valgete verelibled** hulka, **neere** ja **maksa**. Enne Tecfidera võtmist teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida valgeliblede arvu ning veendub, et teie neerud ja maks töötavad korralikult. Ravi käigus teeb arst neid analüüse perioodiliselt. Kui ravi ajal teie valgete verelibled hulk väheneb, võib arst kaaluda täiendavate uuringute tegemist või ravi lõpetamist.

Teatage enne Tecfidera võtmist **arstile**, kui teil on:

- raske **neeruhaigus**
- raske **maksahaigus**
- **mao-** või **soolehaigus**
- tõsine **infektsioon** (nagu näiteks kopsupõletik)

Ravi ajal Tecfidera'ga võib tekkida *herpes zoster* (vöötohatis). Mõnel juhul on esinenud tõsisemaid tüsistusi. **Peate kohe teatama oma arstile**, kui arvate, et teil on ükskõik millised vöötohatise sümptomid.

Kui te arvate, et teie hulgiskleroos ägeneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige neist kohe arstile, kuna need võivad olla harva esineva ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), sümptomid. PML on tõsine seisund, mis võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude.

On teatatud harvaesinevast, kuid tõsisest neeruhaigusest Fanconi sündroomist dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite kasutamisel kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega, mida kasutatakse psoriaasi (teatud nahahaigus) raviks. Kui märkate, et urineerite rohkem, teil on suurem janu ja joote tavalisest rohkem, teie lihased tunduvad olevat nõrgemad, te murrate mõne luu või teil on valud, rääkige oma arstiga võimalikult kiiresti, et seda saaks edasi uurida.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 10-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Tecfidera

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, täpsemalt:

- ravimid, mis sisaldavad psoriaasi raviks kasutatavaid **fumaarhappe estreid** (fumaraate);
- **keha immuunsüsteemi mõjutavad ravimid**, sealhulgas **keemiaravi**, **immunosuppressandid** või muud **SMi raviks kasutatavad ravimid**;
- **neerufunktsiooni mõjutavad ravimid**, sealhulgas mõned **antibiootikumid** (kasutatakse infektsioonide raviks), **“vett välja ajavad tabletid”** (*diureetikumid*), **teatud tüüpi valuvaigistid** (nagu näiteks ibuprofeen ja teised sarnased põletikuvastased ravimid ning ilma retseptita ostetud ravimid) ja **liitiumi** sisaldavad ravimid;
- Tecfidera võtmine koos teatud tüüpi vaktsiinidega (*elusvaktsiinid*) võib põhjustada põletiku tekkimist ning seetõttu tuleb vaktsineerimist vältida. Teie arst annab nõu, kas tuleb manustada teist tüüpi vaktsiine (mitte-elusvaktsiine).

Tecfidera koos alkoholiga

Rohkem kui väikese koguse (rohkem kui 50 ml) kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30% alkoholi mahu kohta, näiteks piiritused) tarbimist tuleb vältida tunni aja jooksul enne või pärast Tecfidera võtmist, sest alkoholil võib tekkida koostoime selle ravimiga. See võib põhjustada maopõletikku (*gastriit*), eriti inimestel, kellel on eelsoodumus gastriidi tekkimiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi

kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Selle ravimi toimete kohta sündimata lapsele kasutamisel raseduse ajal on vähe teavet. Kui te olete rase, siis ärge kasutage Tecfidera't enne nõupidamist oma arstiga ja kui see ravim ei ole teile selgelt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas Tecfidera toimeaine eritub rinnapiima. Teie arst annab nõu, kas te peate lõpetama imetamise või lõpetama Tecfidera kasutamise. See sõltub imetamise kasulikkusest teie lapsele ja teie jaoks ravist saadava kasu hindamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tecfidera ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tecfidera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Tecfidera't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Algannus: 120 mg kaks korda ööpäevas.

Algannus võtta esimese 7 päeva jooksul, seejärel võtta tavapärane annus.

Tavaline annus: 240 mg kaks korda ööpäevas.

Tecfidera on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake kapsel alla tervelt, vähese veega. Ärge jagage, purustage, lahustage, imege ega närige kapslit, sest see võib suurendada mõnda kõrvaltoimet.

Võtke Tecfidera't koos toiduga – see võib vähendada mõne väga sagedase kõrvaltoime ilmnemist (loetletud lõigus 4).

Kui te võtate Tecfidera't rohkem, kui ette nähtud

Teatage kohe oma arstile, kui olete võtnud liiga palju kapsleid. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis sarnanevad allpool lõigus 4 kirjeldatule.

Kui te unustate Tecfidera't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Võtmata jäänud annuse võite võtta, kui annuste vahele jääb vähemalt 4 tundi. Muul juhul oodake järgmise plaanipärase annuseni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Tecfidera võib vähendada lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arvu. Valgete verelibled vähesus võib suurendada teie infektsiooniriski, sh riski harvaesineva ajuinfektsiooni – progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) – tekkeks. PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. PML-i on esinenud pärast ühe- kuni viieaastast ravi, mille tõttu peab teie arst kogu raviperioodi vältel pidevalt jälgima teie vere valgeliblede arvu ning te ise peate olema tähelepanelik allpool kirjeldatud PML-i võimalike sümptomite tekke suhtes. PML-i tekke risk võib olla suurem, kui olete varem võtnud mõnda immuunsüsteemi talitlust kahjustavat ravimit.

PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisele. Sümptomiteks võivad olla ühe kehapoole nõrkuse teke või süvenemine; kohmakus; nägemise, mõtlemise või mälu muutused; segasus või isiksusemuutused või kõne- ja suhtlusraskused, mis kestavad kauem kui mõni päev. Seetõttu on väga oluline rääkida oma arstiga niipea kui võimalik, kui tunnete Tecfidera ravi ajal, et teie *sclerosis multiplex* ägeneb või kui märkate mis tahes uusi sümptomeid. Samuti rääkige oma partneri või hooldajatega ning teavitage neid oma ravist. Teil võib tekkida sümptomeid, mida te ise ei märka.

→ **Helistage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist neist sümptomitest**

Rasked allergilised reaktsioonid

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

Näo või keha punaseks muutumine (*õhetus*) on väga sage kõrvaltoime. Aga kui õhetusega kaasneb punetav lööve või nõgestõbi **ja** teil tekib midagi järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte, suu või keele turse (*angioödeem*)
- vilisev hingamine, hingamisraskused või õhupuudus (*düspnoe, hüpoksia*)
- pearinglus või teadvusekaotus (*hüpotensioon*)

siis võib see viidata raskele allergilisele reaktsioonile (*anafülaksia*).

→ **Lõpetage Tecfidera võtmine ja helistage koheselt arstile**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- näo või keha punaseks muutumine, sooja-, kuum-, põletustunne või kihelus (*õhetus*);
- kõhulahtisus;
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- kõhuvalu või kõhukrambid.

→ **Ravimi võtmine koos toiduga** aitab vähendada ülalloetletud kõrvaltoimeid

Ketoonide nimelised ained, mida keha loomulikult teel toodab, ilmnevad väga sagedasti uriinianalüüsides ravi ajal Tecfidera'ga.

Rääkige oma arstiga, kuidas nende kõrvaltoimetega toime tulla. Teie arst võib vähendada annust. Ärge vähendage annust enne nõupidamist oma arstiga.

Sage (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- soolestiku limaskesta põletik (*gastroenteriit*);

- süda on paha (*oksendamine*);
- seedehäire (*düspepsia*);
- mao limaskestast põletik (gastrit);
- seedetraktiga seotud häired;
- põletustunne;
- kuumahood, kuumatunne;
- kihelev nahk (*pruurius*);
- lööve;
- sügelevad, roosad või punased laigud nahal (*erüteem*);
- juuste väljalangemine (*alopeesia*).

Kõrvaltoimed, mis võivad ilmuda teie vere- või uriinianalüüsis

- madal valgeliblede arv veres (*lümfopenia, leukopenia*). Valgete vereliblede arvu langus võib tähendada, et teie organism on vähemvõimeline infektsiooniga võitlemisel. Kui teil on tõsine infektsioon (nagu näiteks kopsupõletik), võtke kohe ühendust oma arstiga;
- valk (*albumiin*) uriinis;
- maksaensüümide (*ALAT, ASAT*) taseme tõus veres.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid (*ülitundlikkus*);
- trombotsüütide arvu vähenemine (*trombotsütopeenia*).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- maksapõletik ja maksaensüümide (*ALAT või ASAT koos bilirubiiniga*) aktiivsuse suurenemine.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- *herpes zoster* (vöötohatis) järgmiste sümptomitega: nahal on tekkinud villid, põletustunne, sügelus või valulikkus, tüüpiliselt ülakeha ühel poolel või näol, ning teised sümptomid, nagu palavik ja nõrkus infektsiooni algfaasis, millele järgnevad tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga.
- nohu (*rinorröa*)

Lapsed (13-aastased ja vanemad) ja noorukid

Eespool loetletud kõrvaltoimed on kohaldatavad ka laste ja noorukite suhtes.

Mõningaid kõrvaltoimeid esines lastel ja noorukitel täiskasvanutega võrreldes sagedamini, nt peavalu, kõhuvalu või kõhukrampe, oksendamist, kurguvalu, köha ja valulikke menstruatsioone.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tecfidera't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast tähist "EXP".

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida blistrid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tecfidera sisaldab

Toimeaine on dimetüülfumaraat.

Tecfidera 120 mg: Üks kapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

Tecfidera 240 mg: Üks kapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, trietüülsitraat, metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1), metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon, simetikoon, naatriumlaaurüülsulfaat, polüsorbaat 80, želatiin, titaandioksiid (E171), briljantsinine FCF (E133), kollane raudoksiid (E172), šellak, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Tecfidera välja näeb ja pakendi sisu

Tecfidera 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid on rohelised ja valged, märgisega “BG-12 120 mg” ning need on müügil pakendites, mis sisaldavad 14 kapslit.

Tecfidera 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid on rohelised, märgisega “BG-12 240 mg” ning need on müügil pakendites, mis sisaldavad 56 või 168 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

ЕВОФАРМА ЕООД
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

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

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

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: +3572 2 765715

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: +371 68 688 158

Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud {KK AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>