

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule  
Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda želučanootporna kapsula

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Zelene i bijele tvrde želučanootporne kapsule, veličine 0, s otisnutom oznakom „BG-12 120 mg“, koje sadrže mikrotablete.

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Zelene tvrde želučanootporne kapsule, veličine 0, s otisnutom oznakom „BG-12 240 mg“, koje sadrže mikrotablete.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Tecfidera je indicirana za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

#### Doziranje

Početna doza je 120 mg dvaput na dan. Nakon 7 dana, dozu je potrebno povisiti na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Bolesnik smije uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dvaput na dan može smanjiti pojavu navala crvenila i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana mora se nastaviti s preporučenom dozom održavanja od 240 mg dvaput na dan.

Tecfideru treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Uzimanje Tecfidere s hranom može poboljšati podnošljivost u bolesnika koji imaju navale crvenila ili nuspojave probavnog sustava (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

### *Posebne populacije*

#### *Starije osobe*

U kliničkim ispitivanjima Tecfidere, izloženost bolesnika u dobi od 55 i više godina bila je ograničena te nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Prema načinu djelovanja djelatne tvari nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Tecfidera nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na temelju kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje je jednako u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina.

Za djecu u dobi između 10 i 12 godina dostupni su ograničeni podaci. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost Tecfidere u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentna ovojnica mikrotabeta sprječava iritirajući učinak na probavni sustav.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Krvne/laboratorijske pretrage

##### *Funkcija bubrega*

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom primijećene su promjene u laboratorijskim pretragama bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promjena. Preporučene su procjene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja, zatim svakih 6 do 12 mjeseci te kako je klinički indicirano.

##### *Funkcija jetre*

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišenje jetrenih enzima ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povišenje razina ukupnog bilirubina ( $\geq 2 \times$  GGN). Te promjene mogu nastupiti nakon nekoliko dana, nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja preporučuju se procjene aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i razine ukupnog bilirubina kako je klinički indicirano.

### *Limfociti*

Bolesnici liječeni Tecfiderom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja Tecfiderom mora se provesti kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba se obaviti temeljita procjena mogućih uzroka prije početka liječenja. Dimetilfumarat nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Liječenje se ne smije počinjati u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se provesti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od PML-a u bolesnika s limfopenijom, preporučuju se sljedeće dodatne mjere opreza:

- Liječenje je potrebno prekinuti u bolesnika s dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) koja traje dulje od 6 mjeseci.
- U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$  dulje od šest mjeseci potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja Tecfiderom.
- U bolesnika s brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija preporučuje se redovito praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (vidjeti dio o PML-u u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (vidjeti dio 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li ponovno započeti liječenje Tecfiderom nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

### Snimanje magnetskom rezonancijom (MR)

Prije početka liječenja Tecfiderom, treba biti na raspolaganju početni nalaz MR snimanja (napravljen obično unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim snimanjima MR-om treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe Tecfiderom zabilježen je PML (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Do slučajeva PML-a došlo je kod primjene dimetilfumarata i drugih lijekova koji sadrže fumarate u prisutnosti limfopenije (broj limfocita manji od donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da dugotrajna umjerenost do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz Tecfideru, ali rizik se ne može isključiti ni u bolesnika s blagom limfopenijom.

Dodatni čimbenici koji bi mogli pridonijeti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije Tecfiderom. Slučajevi PML-a pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina liječenja, iako točna poveznica s trajanjem liječenja nije poznata
- značajna smanjenja broja T stanica CD4+ i posebice CD8+ koje su važne za imunološku obranu (vidjeti dio 4.8)
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije (vidjeti dio u nastavku).

Liječnici moraju procijeniti stanje bolesnika da bi odredili upućuju li simptomi na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML potrebno je prekinuti liječenje Tecfiderom i izvesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA-a JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS-a. Tipični simptomi povezani s PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do tjednima, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjene osobnosti. Liječnici moraju obratiti posebnu pozornost na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnik možda neće primijetiti. Također, bolesnicima je potrebno savjetovati da partnera ili njegovatelja informiraju o svom liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

PML se može pojaviti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Potrebno je uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitijela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se u bolesnika razvije PML, potrebno je trajno prekinuti liječenje Tecfiderom.

#### Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti Tecfidere prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na Tecfideru. Prethodna imunosupresivna terapija može pridonijeti razvoju PML-a u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom.

Slučajevi PML-a zabilježeni su u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Liječnici moraju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Također, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih s Tecfiderom došlo je u bolesnika koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na Tecfideru, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak uz istodobno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se provesti kompletnu krvnu sliku prije početka primjene Tecfidere i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvni/laboratorijski testovi u tekstu iznad).

#### Teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Tecfidera nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### Teška aktivna bolest probavnog sustava

Tecfidera nije ispitivana u bolesnika s teškom aktivnom bolešću probavnog sustava pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika.

#### Navala crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% bolesnika liječenih Tecfiderom pojavila se navala crvenila. U većine bolesnika kod kojih se pojavila navala crvenila, ona je bila blaga ili umjerena. Podaci iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratka kura liječenja dozom od 75 mg acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice može imati povoljan učinak u bolesnika s nepodnošljivim navalama crvenila (vidjeti dio 4.5). U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima smanjila se pojava i težina navale crvenila u razdoblju doziranja.

U kliničkim ispitivanjima 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne simptome navale crvenila, koje su vjerojatno bile reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedene nuspojave nisu bile opasne za život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navala crvenila (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

### Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primjene Tecfidere (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksiju nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se također mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te biti ozbiljne i opasne po život. Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu uzimati Tecfideru i potraže hitnu medicinsku pomoć ako osjete znakove ili simptome anafilaksije. Ne smije se ponovno započeti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

### Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 incidencija infekcija (60% naspram 58%) i ozbiljnih infekcija (2% naspram 2%) bila je slična u bolesnika liječenih Tecfiderom ili placebom. Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava Tecfidere (vidjeti dio 5.1), ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja Tecfiderom i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika prije ponovnog uvođenja terapije. Bolesnicima koji primaju Tecfideru treba savjetovati da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje Tecfiderom sve dok infekcija ili infekcije ne budu izliječene.

Nije bilo povećane incidencije ozbiljnih infekcija opaženih u bolesnika s brojem limfocita  $< 0,8 \times 10^9/l$  ili  $< 0,5 \times 10^9/l$  (vidjeti dio 4.8). Ako se terapija nastavlja u prisutnosti umjerene do teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti dio 4.4, pododjeljak PML).

### Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene Tecfidere zabilježeni su slučajevi herpes zoster (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zoster, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sustava, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom te meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ove se nuspojave mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma herpes zoster, osobito ako je istodobno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zoster, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U bolesnika s ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid liječenja dok se infekcija ne razriješi (vidjeti dio 4.8).

### Početak liječenja

Liječenje treba započeti postupno kako bi se smanjila učestalost navale crvenila i gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

### Fanconijev sindrom

Zabilježeni su slučajevi Fanconijeva sindroma povezani s primjenom lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnosticiranje Fanconijeva sindroma i prekid liječenja dimetilfumaratom važni su za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija s

nelokaliziranim koštanim bolovima, povišenom razinom alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama. Važno je imati na umu da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Tecfidera nije ispitivana u kombinaciji s antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je stoga potreban oprez tijekom istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s klinički relevantnim porastom infekcije.

#### Cjepiva

Tijekom terapije Tecfiderom mogu se razmotriti istodobna cijepljenja neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 bolesnika s RRMS-om, bolesnici koji su primali Tecfideru u dozi od 240 mg dvaput na dan najmanje 6 mjeseci (n=38) ili nepegilirani interferon najmanje 3 mjeseca (n=33) razvili su usporediv imunološki odgovor (definiran kao povećanje titra poslije cijepljenja za  $\geq 2$  puta u odnosu na onaj prije cijepljenja) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidno konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C (novi antigen), dok je imunološki odgovor na različite serotipove nekonjugiranog 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka (antigen neovisan o T-stanicama) varirao u obje terapijske skupine. Pozitivan imunosni odgovor definiran kao povećanje titra protutijela za  $\geq 4$  puta na ta tri cjepiva postigao je manji broj bolesnika u obje terapijske skupine. Zabilježen je nešto veći broj bolesnika s odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u skupini koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti živih oslabljenih cjepiva u bolesnika koji uzimaju Tecfideru. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se dati bolesnicima liječenim Tecfiderom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako ga se ne cijepi.

#### Ostali derivati fumaratne kiseline

Tijekom liječenja Tecfiderom treba izbjegavati istodobnu uporabu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Kod ljudi, esteraze ekstenzivno metaboliziraju dimetilfumarat prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a daljnji metabolizam odvija se kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, bez posredovanja sustava citokroma P450 (CYP). Nisu identificirane potencijalne opasnosti od interakcija u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit dimetilfumarata) na proteine.

#### Učinci drugih lijekova na dimetilfumarat

Uobičajeno korišteni lijekovi u bolesnika s multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatirameracetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije s dimetilfumaratom i pokazalo se da nisu promijenili farmakokinetički profil dimetilfumarata.

Dokazi iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s Tecfiderom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima sa zdravim

dobrovoljcima, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice, 30 minuta prije primjene Tecfidere, kroz 4 dana odnosno kroz 4 tjedna doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil Tecfidere. U bolesnika s RRMS-om potrebno je razmotriti moguće rizike povezane s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije nego što se ona primijeni istodobno s Tecfiderom. Dugotrajna (> 4 tjedna) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istodobna terapija s nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju Tecfideru (vidjeti dio 4.4 Krvni/laboratorijski testovi).

Konзумiranje umjerenih količina alkohola nije imalo utjecaja na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano s povećanjem nuspojava. Potrebno je izbjegavati konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) unutar jednog sata od uzimanja Tecfidere, jer alkohol može dovesti do povećane učestalosti gastrointestinalnih nuspojava.

#### Učinci dimetilfumarata na druge lijekove

*In vitro* ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između Tecfidere i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istodobna primjena Tecfidere s kombiniranim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, učinak Tecfidere na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Određena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) dostupna je iz registra trudnoća i spontanijeh prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Registar trudnoća za Tecfideru sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća u bolesnica s MS-om koje su bile izložene dimetilfumaratu. Medijan trajanja izloženosti dimetilfumaratu iznosio je 4,6 tjedana gestacije uz ograničenu izloženost nakon šestog tjedna gestacije (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetilfumaratu tijekom tako rane trudnoće ukazuje da dimetilfumarat ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak u usporedbi s općom populacijom. Nije poznat rizik dugotrajnije izloženosti dimetilfumaratu ili izloženosti u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Tecfidera tijekom trudnoće. Tecfidera se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako za time postoji jasna potreba i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje Tecfiderom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku dimetilfumarata na plodnost u ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne upućuju na to da bi dimetilfumarat bio povezan s povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).



#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tecfidera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave navala crvenila (35%) i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev (14%), mučnina (12%), bol u abdomenu (10%), bol u gornjem dijelu abdomena (10%)). Navala crvenila i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a bolesnici kod kojih se pojave navala crvenila i gastrointestinalne smetnje mogu ih i dalje povremeno imati tijekom cijelog liječenja Tecfiderom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja su navala crvenila (3%) i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, ukupno 2513 bolesnika uzimalo je Tecfideru tijekom razdoblja do 12 godina, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalentna 11 318 bolesnik–godina. Ukupno je 1169 bolesnika uzimalo Tecfideru najmanje 5 godina, dok je 426 bolesnika uzimalo Tecfideru najmanje 10 godina. Iskustvo u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima sukladno je iskustvu dobivenom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijh prijava navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava je izražena prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	nepoznato
	herpes zoster	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija	često
	leukopenija	često
	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često
	anafilaksija	nepoznato
	dispneja	nepoznato
	hipoksija	nepoznato
	hipotenzija	nepoznato
	angioedem	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	osjećaj žarenja	često
Krvožilni poremećaji	navala crvenila	vrlo često
	navala vrućine	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	rinoreja	nepoznato

Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	gastritis	često
	poremećaji probavnog sustava	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena aspartat aminotransferaza	često
	povišena alanin aminotransferaza	često
	oštećenje jetre izazvano lijekom	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
	osip	često
	eritem	često
	alopecija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	često
Pretrage	ketoni mjereni u mokraći	vrlo često
	prisustvo albumina u mokraći	često
	snižen broj bijelih krvnih stanica	često

#### Opis izdvojenih nuspojava

##### *Navala crvenila*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija navale crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno navale vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana u bolesnika liječenih Tecfiderom u usporedbi s placebom. Navala crvenila je obično opisana kao navala crvenila ili navala vrućine, ali može uključiti druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Pojave navala crvenila uglavnom se javе rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu). U bolesnika kod kojih se javi navala crvenila, to se može isprekidano ponavljati tijekom liječenja Tecfiderom. U većine takvih bolesnika, pojave navale crvenila su bile blage ili umjerene. Sveukupno 3% bolesnika liječenih Tecfiderom je prekinulo liječenje zbog navale crvenila. Incidencija ozbiljne navale crvenila, koje se može karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, javila se u manje od 1% bolesnika liječenih Tecfiderom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

##### *Gastrointestinalne nuspojave*

Incidencija gastrointestinalnih smetnji (npr. proljev [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem dijelu abdomena [10% u odnosu na 6%], bol u abdomenu [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) povećana je u bolesnika liječenih Tecfiderom u odnosu na placebo. Gastrointestinalne nuspojave imaju tendenciju pojave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) i u bolesnika s gastrointestinalnim smetnjama, te su se smetnje ponekad isprekidano ponavljale i tijekom daljnjeg liječenja Tecfiderom. U većine bolesnika kod kojih su se javile gastrointestinalne smetnje, one su bile blage ili umjerene. Četiri posto (4%) bolesnika liječenih Tecfiderom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih nuspojava. Incidencija ozbiljnih gastrointestinalnih smetnji, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećena je u 1% bolesnika liječenih Tecfiderom (vidjeti dio 4.2).

## *Funkcija jetre*

Na temelju podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine  $< 3$  puta GGN. Povećana incidencija povišenja razina jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih Tecfiderom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze  $\geq 3$  puta GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% i 2% bolesnika liječenih Tecfiderom. Prekid liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je  $< 1\%$  i sličan u bolesnika liječenih Tecfiderom ili placebom. U placebom kontroliranim ispitivanjima nisu opažena povišenja transaminaza  $\geq 3$  puta GGN s istodobno povišenim razinama ukupnog bilirubina  $> 2$  puta GGN.

Povišenje jetrenih enzima i slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekom (povišenja transaminaza  $\geq 3$  puta GGN uz istodobna povišenja ukupnog bilirubina  $> 2$  puta GGN) prijavljeni su kod primjene Tecfidere nakon stavljanja lijeka u promet, a nestali su s prestankom liječenja.

## *Limfopenija*

Većina je bolesnika u placebom kontroliranim ispitivanjima ( $> 98\%$ ) imala normalan broj limfocita prije početka liječenja. Nakon liječenja Tecfiderom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku, broj limfocita se smanjio otprilike za 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost i medijan broja limfocita ostali su u granicama normalnih vrijednosti. Vrijednosti broja limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$  opažene su u  $< 1\%$  bolesnika koji su uzimali placebo i u 6% bolesnika liječenih Tecfiderom. Broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$  opažen je kod 1 bolesnika liječenog Tecfiderom i kod niti jednog bolesnika koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim) 41% bolesnika liječenih Tecfiderom imalo je limfopeniju (definiranu u tim ispitivanjima kao  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Blaga limfopenija (broj limfocita  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  do  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) zabilježena je kod 28% bolesnika, umjerena limfopenija (broj limfocita  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 2% bolesnika. U skupini s teškom limfopenijom broj limfocita u većini je slučajeva ostao  $< 0,5 \times 10^9/l$  uz nastavak liječenja.

Također, u prospektivnom nekontroliranom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. tjednu liječenja Tecfiderom ( $n=185$ ), broj T stanica CD4+ smanjio se umjereno (broj stanica od  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  do  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) ili jako ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) u do 37% odnosno 6% bolesnika, dok je broj T stanica CD8+ češće bio smanjen, u do 59% bolesnika s brojem stanica  $< 0,2 \times 10^9/l$  i 25% bolesnika s brojem stanica  $< 0,1 \times 10^9/l$ . U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje Tecfiderom pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

## *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)*

Kod bolesnika koji se liječe Tecfiderom zabilježeni su slučajevi infekcije virusom John Cunningham (JCV) koja je uzrokovala PML (vidjeti dio 4.4). PML može biti smrtonosan ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, 1 bolesnik koji je uzimao Tecfideru razvio je PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće  $< 0,5 \times 10^9/l$  tijekom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja lijeka u promet također je došlo do pojave PML-a uz prisutnost umjerene i blage limfopenije ( $> 0,5 \times 10^9/l$  do vrijednosti broja limfocita  $< DGN$  definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podskupine T stanica provjerene u vrijeme dijagnoze PML-a, T stanice CD8+ bile su smanjene na  $< 0,1 \times 10^9/l$ , dok je smanjenje broja T stanica CD4+ variralo (od  $< 0,05$  do  $0,5 \times 10^9/l$ ) i bilo u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

do vrijednosti broja limfocita  $< \text{DGN}$ ). Slijedom toga, omjer stanica  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  u tih je bolesnika povišen.

Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a kod primjene Tecfidere, ali do PML-a je došlo i kod bolesnika s blagom limfopenijom. Uz to, do većine slučajeva PML-a nakon stavljanja u promet došlo je kod bolesnika starijih od 50 godina.

#### *Infekcije virusom herpes zoster*

Uz primjenu Tecfidere prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja u kojemu je liječeno 1736 bolesnika s multiplom sklerozom, u približno njih 5% jedanput ili više puta došlo je do pojave herpes zostera, od čega je u 42% bolesnika zoster bio blagog, u 55% umjerenog, a u 3% teškog oblika. Vrijeme do pojave herpes zostera nakon primjene prve doze Tecfidere bilo je u rasponu od približno 3 mjeseca do 10 godina. U četiri bolesnika događaji su bili ozbiljni, ali svi su se oporavili. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. Kod većine ispitanika s istodobnim brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerena ili teška. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna te se razriješla liječenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) u bolesnika s herpes zoster infekcijom iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. No, kada je limfopenija prijavljena, većina je bolesnika imala umjerenu ( $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$  do  $< 0,8 \times 10^9/\text{l}$ ) ili tešku ( $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  do  $0,2 \times 10^9/\text{l}$ ) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

#### *Laboratorijska odstupanja*

U placebom kontroliranim ispitivanjima mjerenje ketona u mokraći (1+ ili više) bilo je više u bolesnika liječenih Tecfiderom (45%) u usporedbi s placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu opažene nepovoljne kliničke posljedice.

Razine 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se u bolesnika liječenih Tecfiderom u odnosu na placebo (medijan postotka smanjenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 25% odnosno 15%), a razine paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se u bolesnika liječenih Tecfiderom u odnosu na placebo (medijan postotka povišenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 29% odnosno 15%). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije.

#### Pedijatrijska populacija

U 96-tjednom otvorenom, randomiziranom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom, pedijatrijski bolesnici s RRMS-om ( $n = 7$  u dobi od 10 godina do manje od 13 godina i  $n = 71$  u dobi od 13 do manje od 18 godina) liječeni su primjenom 120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome prethodno opaženom u odraslih bolesnika.

Ustroj pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Stoga se ne može isključiti utjecaj ustroja kliničkog ispitivanja na razlike u broju štetnih događaja između pedijatrijske i odrasle populacije. U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj populaciji češće su zabilježeni ( $\geq 10\%$ ) poremećaji probavnog sustava kao i poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja te štetni događaji glavobolje i dismenoreje. Ti su štetni događaji zabilježeni u pedijatrijskoj populaciji u sljedećim postotcima:

- Glavobolja je zabilježena u 28% bolesnika liječenih Tecfiderom naspram 36% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.
- Poremećaji probavnog sustava zabilježeni su u 74% bolesnika liječenih Tecfiderom naspram 31% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu Tecfidere bile su bol u abdomenu i povraćanje.

- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta zabilježeni su u 32% bolesnika liječenih Tecfiderom naspram 11% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu Tecfidere bile su orofaringealna bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabilježena u 17% bolesnika liječenih Tecfiderom naspram 7% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

U malom 24-tjednom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja; n = 22), nakon kojega je uslijedio produžetak ispitivanja u trajanju od 96 tjedana (240 mg dvaput na dan; n = 20), sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Prijavljeni su slučajevi predoziranja s Tecfiderom. Simptomi opisani u tim slučajevima bili su u skladu s poznatim profilom sigurnosti primjene Tecfidere. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju Tecfidere, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporuča se započeti suportivno liječenje simptoma kako je klinički indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX07

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim dimetilfumarat pokazuje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Neklinička ispitivanja pokazuju da dimetilfumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Pokazalo se da dimetilfumarat potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena u bolesnika (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

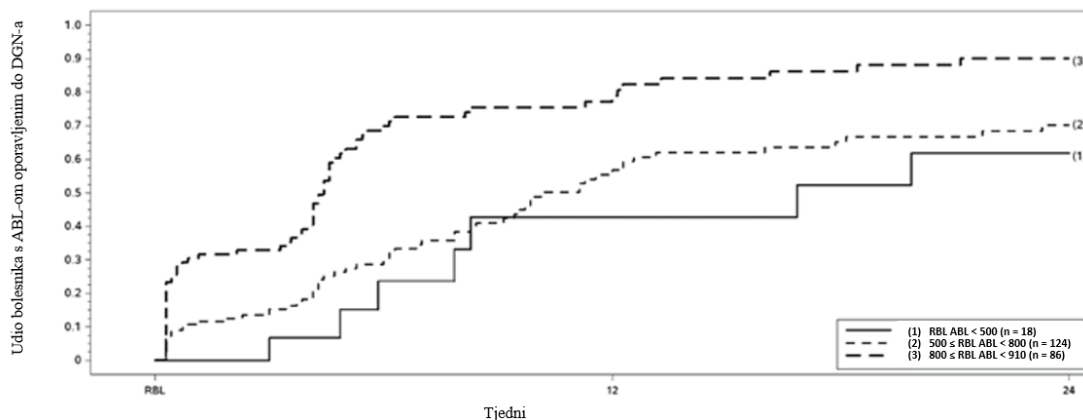
#### Farmakodinamički učinci

##### *Učinci na imunološki sustav*

U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunoloških stanica i posljedično otpuštanje protupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proupalnih citokina (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) te je bio pristran prema protuupalnoj produkciji (T<sub>H</sub>2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne ozljede. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon liječenja Tecfiderom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN  $0,9 \times 10^9/l$ ) pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

Na slici 1. prikazan je udio bolesnika bez produljene teške limfopenije procijenjenih da će dosegnuti DGN na temelju Kaplan-Meierove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) definirana je kao zadnja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja. Procijenjeni udio bolesnika s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u u kojih se broj limfocita oporavio do DGN ( $ABL \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) u 12. tjednu i 24. tjednu, prikazan je u tablicama 1., 2. i 3., uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meierovog procjenitelja funkcije preživljenja izračunata je pomoću Greenwoodove formule.

**Slika 1: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do  $\geq 910$  stanica/mm<sup>3</sup> ( $0,9 \times 10^9/l$ ) DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)**



Broj bolesnika pod rizikom

RBL: ABL < 500 stanica/mm <sup>3</sup>	18	6	4
RBL: ABL od $\geq 500$ do < 800 stanica/mm <sup>3</sup>	124	33	17
RBL: ABL od $\geq 800$ do < 910 stanica/mm <sup>3</sup>	86	12	4

Napomena: 500 stanica/mm<sup>3</sup>, 800 stanica/mm<sup>3</sup>, 910 stanica/mm<sup>3</sup> odgovara  $0,5 \times 10^9/l$ ,  $0,8 \times 10^9/l$  odnosno  $0,9 \times 10^9/l$ .

**Tablica 1.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s blagom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N=86	12. tjedan N=12	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Bolesnici s  $ABL < 0,9 \times 10^9/l$  i  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

**Tablica 2.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerenom limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s umjerenom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N=124	12. tjedan N=33	24. tjedan N=17
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Bolesnici s  $ABL < 0,8 \times 10^9/l$  i  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

**Tablica 3: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s teškom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N=18	12. tjedan N=6	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Bolesnici s ABL < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s RRMS-om (DEFINE s 1234 bolesnika i CONFIRM s 1417 bolesnika). Bolesnici s progresivnim oblikom MS-a nisu bili uključeni u navedena ispitivanja.

Djelotvornost (vidjeti tablicu 4) i sigurnost pokazani su u bolesnika s proširenom ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 bodova uključivo, koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije, ili im je u 6 tjedana prije randomizacije provedeno MR snimanje mozga koje je pokazalo barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji ocjenjuje terapijski odgovor ne zna kojoj skupini bolesnik pripada) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatirameracetat.

U ispitivanju DEFINE bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% bolesnika imalo je EDSS bodove > 3,5, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 36% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 1,4).

U ispitivanju CONFIRM bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodovi 2,5. Osim toga, 17% bolesnika imalo je EDSS bodove > 3,5, 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 45% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 2,4).

U usporedbi s placebo, bolesnici liječeni Tecfiderom su imali klinički i statistički značajno smanjenje primarne mjere ishoda ispitivanja DEFINE, udio bolesnika s relapsom unutar 2 godine, i primarne mjere ishoda ispitivanja CONFIRM, godišnja stopa relapsa (engl. *annualized relaps rate*, ARR) nakon 2 godine.

**Tablica 4: Kliničke mjere ishoda i mjere ishoda MR snimanja u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvaput na dan	Placebo	Tecfidera 240 mg dvaput na dan	Glatiramer- acetat
<b>Kliničke mjere ishoda<sup>a</sup></b>					
Broj bolesnika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stopa (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dvaput na dan	Placebo	Tecfidera 240 mg dvaput na dan	Glatiramer- acetat
Udio u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer hazarda (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 tjedana	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Omjer hazarda (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 tjedna	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Omjer hazarda (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>Mjere ishoda MR<sup>b</sup></b>					
Broj bolesnika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novoprosirenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Omjer izgleda (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Sve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*); <sup>b</sup>MR analiza je koristila MR kohortu

\*P-vrijednost < 0,05; \*\*P-vrijednost < 0,01; \*\*\*P-vrijednost < 0,0001; #nema statističke značajnosti

U otvoreni, nekontrolirani nastavak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE) uključeno je 1736 prikladnih bolesnika s RRMS-om iz pivotalnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne sigurnosti Tecfidera u bolesnika s RRMS-om. Od 1736 bolesnika prosječno je polovica njih (909, 52%) bilo liječeno 6 godina ili dulje. 501 bolesnik je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja liječen Tecfiderom 240 mg dvaput na dan, dok je 249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo liječenje s 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su kontinuirano primali liječenje dvaput na dan liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice bolesnika liječenih Tecfiderom 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika kontinuirano liječenih dvaput na dan kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM te 0,141 (95%-tni CI: 0,119; 0,167) u ispitivanju ENDORSE. U bolesnika koji su prethodno primali



placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE, većina bolesnika (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno 6-mjesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da bolesnici liječeni Tecfiderom imaju dosljedne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blagi porast prosječnih EDSS bodova kroz cijelo ispitivanje ENDORSE. MR procjene do 6 godina, uključujući 752 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina bolesnika (otprilike 90%) nema Gd<sup>+</sup> lezija. Tijekom razdoblja od 6 godina, godišnje prilagođen broj novih ili novopropuštenih T2 i novih T1 lezija ostaje nizak.

#### *Djelotvornost u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti:*

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan učinak liječenja relapsa u podskupini bolesnika s visokom aktivnošću bolesti, dok učinak u vremenu do 3 mjeseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest s visokom aktivnošću je definirana kako slijedi:

- Bolesnici s 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MR mozga (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- Bolesnici koji nisu imali odgovor na potpuno i odgovarajuće liječenje (barem godinu dana liječenja) beta-interferonom, nakon što su imali barem 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj MR ili barem 1 Gd-pozitivnu leziju, ili bolesnici s nepromijenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine (n=177 u DEFINE; n=141 u CONFIRM).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Tecfidere u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom (interferon beta-1a) na usporednim skupinama bolesnika s RRMS-om u dobi od 10 godina do manje od 18 godina. Stotinu i pedeset bolesnika bilo je randomizirano tako da su tijekom 96 tjedana primali dimetilfumarat (240 mg dvaput na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg i.m. jednom tjedno). Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika bez novih ili novopropuštenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama u 96. tjednu. Glavna mjera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novopropuštenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama mozga u 96. tjednu. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu mjeru ishoda nije bilo unaprijed planirane potvrđene hipoteze.

Udio bolesnika u ITT populaciji bez novih ili novopropuštenih T2 lezija na MR snimkama u 96. tjednu u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u skupini koja je primala dimetilfumarat naspram 2,8% u skupini koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrijednost broja novih ili novopropuštenih T2 lezija u 96. tjednu u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i dob (ITT populacija, ali bez bolesnika kojima nije provedena MR pretraga) bila je 12,4 za dimetilfumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-tjednog otvorenog ispitivanja, vjerojatnost kliničkog relapsa bila je 34% u skupini koja je primala dimetilfumarat i 48% u skupini koja je primala interferon beta-1a.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 godina do manje od 18 godina) koji su liječeni Tecfiderom kvalitativno je usporediv s onim prethodno opaženim u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Peroralno primijenjeni dimetilfumarat prolazi brzu predsistemska hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je također aktivan. Dimetilfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene Tecfidere. Prema tome, sve farmakokinetičke analize

u odnosu na dimetilfumarat su obavljene s koncentracijama monometilfumarata u plazmi. Farmakokinetički podaci su dobiveni u ispitanika s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca.

### Apsorpcija

$T_{max}$  monometilfumarata je 2 do 2,5 sati. Budući da Tecfidera želučanootporne tvrde kapsule sadrže mikrotablete koje su zaštićene želučanootpornom ovojnicom, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (općenito manje od 1 sata). Nakon što su ispitanici s multiplom sklerozom uzimali lijek od 240 mg dvaput na dan s hranom, medijan vršne vrijednosti ( $C_{max}$ ) je bio 1,72 mg/l, a sveukupna izloženost prema površini ispod krivulje (AUC) bila je 8,02 h.mg/l.  $C_{max}$  i AUC općenito su se povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg). U ispitivanjima s ispitanicima s multiplom sklerozom, dvije doze od 240 mg su primijenjene u razmaku od 4 sata, kao dio rasporeda doziranja od triputa na dan. To je dovelo do minimalnog nakupljanja izloženosti, pridonoseći povećanju medijana  $C_{max}$  od 12% u odnosu na doziranje od dvaput na dan (1,72 mg/l za dvaput na dan u usporedbi sa 1,93 mg/l za triput na dan) bez sigurnosnih implikacija.

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, Tecfideru treba uzeti s hranom, jer se time poboljšava podnošljivost obzirom na navalu crvenila ili gastrointestinalne štetne događaje (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon peroralne primjene 240 mg dimetilfumarata varira između 60 l i 90 l. Vežanje monometilfumarata na proteine ljudske plazme općenito je između 27% i 40%.

### Biotransformacija

U ljudi, dimetilfumarat je vrlo podložan metaboliziranju, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći. Prije nego dođe u sistemski krvotok, dimetilfumarat se početno metabolizira esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetilfumarat se metabolizira u ciklusu trikarboksilatne kiseline bez posredovanja citokrom P450 (CYP) sustava. Ispitivanje jednokratnom dozom od 240 mg  $^{14}C$ -dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u ljudskoj plazmi. Drugi cirkulirajući metaboliti uključuju fumaratnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometilfumarat. Nizvodni metabolizam fumaratne kiseline se zbiva kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, tako da je izdisanje  $CO_2$  glavni put eliminacije.

### Eliminacija

Glavni put eliminacije dimetilfumarata je izdisanje  $CO_2$ , čime se eliminira 60% doze. Sekundarni putovi eliminacije su preko bubrega i fecesa, što čini 15,5% odnosno 0,9% doze.

Terminalno poluvrijeme monometilfumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata u većine osoba nema cirkulirajućeg monometilfumarata. U terapijskom režimu s višekratnim dozama dimetilfumarata ne dolazi do nakupljanja dimetilfumarata ili monometilfumarata.

### Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se približno proporcionalno dozi s jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

### Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

Na temelju rezultata analize varijance (ANOVA), tjelesna težina je glavna kovarijata izloženosti (prema  $C_{max}$  i AUC-u) u ispitanika s RRMS-om, ali ne utječe na mjere sigurnosti i djelotvornosti procijenjene u kliničkim ispitivanjima.

Spol i dob nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku dimetilfumarata. Farmakokinetika u bolesnika starih 65 i više godina nije ispitivana.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da je bubrežna eliminacija sekundarni put eliminacije dimetilfumarata, što čini manje od 16% primijenjene doze, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije bubrega nije provedena.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Budući da esteraze metaboliziraju dimetilfumarat i monometilfumarat, bez posredovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije jetre nije provedena.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primjenjivanog dvaput na dan bio je procijenjen u malom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (n = 21). Farmakokinetika Tecfidere u ovih adolescentnih bolesnika bila je sukladna onoj prethodno opaženoj u odraslih bolesnika ( $C_{max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12hr}$ :  $3,62 \pm 1,16$  h.mg/l, što odgovara ukupnom dnevnom AUC-u od 7,24 h.mg/l).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave opisane u dijelovima Toksikologija i Reproductivna toksičnost, u nastavku, nisu bile proučavane u kliničkim ispitivanjima, ali su viđene u životinja na razinama izloženosti sličnim kliničkim razinama izloženosti.

#### Genotoksičnost

Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, kromosomska aberacija u stanicama sisavaca). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu u štakora.

#### Kancerogeneza

Ispitivanja kancerogenosti dimetilfumarata provedena su u razdoblju do 2 godine u miševa i štakora. Dimetilfumarat je primijenjen peroralno u dozama u od 25, 75, 200 i 400 mg/kg na dan u miševa, a pri dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg na dan u štakora.

U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 75 mg/kg na dan, odnosno pri izloženosti (AUC) ekvivalentnoj onoj koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. U štakora, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma i adenoma Leydigovih stanica testisa bila je povećana pri 100 mg/kg na dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za rizik u ljudi.

Incidencija papiloma skvamoznih stanica i karcinoma neželjezdanog želuca (predželuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučene ljudske doze u miševa i ispod izloženosti preporučene ljudske doze u štakora (na temelju AUC-a). Predželudac u glodavaca nema ekvivalenta u ljudi.

#### Toksikologija

Neklinička ispitivanja provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8% hidrokisipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastičnom sondom. Ispitivanje kronične toksičnosti u pasa provedeno je peroralnom primjenom kapsula dimetilfumarata.

Primijećene su promjene na bubrežima nakon ponavljane peroralne primjene dimetilfumarata u miševa, štakora, pasa i majmuna. U svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu ozljede. U štakora s doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. U pasa koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 11 mjeseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju opažena je na temelju AUC-a pri dozi 3 puta većoj od preporučene. U majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 12 mjeseci, nekroza pojedinih stanica opažena je na temelju AUC-a pri dozi 2 puta većoj od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su na temelju AUC-a pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su primijećeni kod otprilike preporučene doze u štakora i one 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na temelju AUC-a). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca mjeseca ili duljim, predželudac miševa i štakora sastojao se od hiperplazija pločastog epitela i hiperkeratoza, upala te papiloma pločastih stanica i karcinoma. Predželudac miševa i štakora nema ekvivalenta u ljudi.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Peroralna primjena dimetilfumarata u mužjaka štakora od 75, 250 i 375 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja nije imala utjecaja na mušku plodnost do najviše testirane doze (najmanje 2 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Peroralna primjena dimetilfumarata na ženka štakora od 25, 100 i 250 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, izazvala je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećala je broj životinja s duljim diestrusom pri najvišoj testiranoj dozi (11 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Međutim, ove promjene ne utječu na plodnost ili broj začelih vijabilnih fetusa.

Prikazano je da dimetilfumarat prelazi kroz membranu placente u krv fetusa u štakora i kunića, s omjerima plazmatske koncentracije u fetusu prema majci 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu zabilježene malformacije kod bilo koje doze dimetilfumarata u štakora ili kunića. Primjena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg na dan gravidnim štakoricama tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je nuspojavama kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a i niskoj težini fetusa i usporenom okoštavanju (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri dozi 11 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a. Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posljedicama toksičnosti za majke (smanjena tjelesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 75 i 150 mg/kg na dan gravidnim ženka kunića tijekom organogeneze nije imala utjecaja na embriofetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine tjelesne težine pri dozi 7 puta većoj od preporučene i povećanom pobačaju kod doze 16 puta veće od preporučene na temelju AUC-a.

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 100 i 250 mg/kg na dan štakoricama tijekom gravidnosti i laktacije rezultirala je nižim tjelesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na temelju AUC-a. Nije bilo utjecaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna težina potomstva smatrala se posljedicom toksičnosti za majku.

### Toksičnost u juvenilnih životinja

Dva ispitivanja toksičnosti provedena u juvenilnih štakora svakodnevnom peroralnom primjenom dimetilfumarata od 28. do 90. – 93. dana poslije okota (što odgovara dobi od otprilike 3 ili više godina u ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubrege i predželudac slične onima ustanovljenim u odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije utjecao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost u ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg na dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na temelju ograničenih podataka za AUC u pedijatrijskih bolesnika). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima štakora učinci na

reproduktivne organe i pomoćne žlijezde mužjaka nisu opaženi pri primjeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg na dan (oko 15 puta više od pretpostavljene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, u juvenilnih mužjaka štakora bili su očiti smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustoća kosti femura i lumbalnih kralježaka. Denzitometrijske promjene kostiju opažene su također i kod juvenilnih štakora nakon peroralne primjene diroksimelfumarata, drugog estera fumarne kiseline koji se *in vivo* metabolizira u isti aktivni metabolit monometilfumarat. NOAEL vrijednost za denzitometrijske promjene u juvenilnih štakora bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između učinaka na kosti i manje tjelesne težine, ali uloga izravnog učinka ne može se isključiti. Nalazi na kostima od ograničenog su značaja za odrasle bolesnike. Značaj za pedijatrijske bolesnike nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule (želučanootporne mikrotablete)

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
talk  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
trietilcitrat  
metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimer (1:1)  
metakrilatna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) 30% disperzija  
simetikon  
natrijev laurilsulfat  
polisorbat 80

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanijev dioksid (E171)  
brilliant blue FCF (E133)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### Otisak na kapsuli (crna tinta)

šlak  
kalijev hidroksid  
željezov oksid, crni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Želučanootporne kapsule od 120 mg

14 želučanootpornih kapsula u PVC/PE/PVDC-PVC aluminijskim blister pakiranjima.

### Želučanootporne kapsule od 240 mg

56 ili 168 želučanootpornih kapsula u PVC/PE/PVDC-PVC aluminijskim blister pakiranjima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. siječnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule  
dimetilfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tvrdih želučanootpornih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/837/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tecfidera 120 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**TOPLINSKI ZATVORENA BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule  
dimetilfumarat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biogen Netherlands B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ujutro  
Navečer  
Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

*Simbol sunca*  
*Simbol mjeseca*

14 tvrdih želučanootpornih kapsula

**Za primjenu kroz usta**

Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.**

**Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER FOLIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 120 mg  
dimetilfumarat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule  
dimetilfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 tvrdih želučanootpornih kapsula  
168 tvrdih želučanootpornih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tecfidera 240 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**TOPLINSKI ZATVORENA BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule  
dimetilfumarat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biogen Netherlands B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ujutro  
Navečer  
Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

*Simbol sunca*  
*Simbol mjeseca*

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER FOLIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecfidera 240 mg  
dimetilfumarat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule dimetilfumarat (dimethylis fumaras)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tecfidera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tecfideru
3. Kako uzimati Tecfideru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tecfideru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Tecfidera i za što se koristi

##### Što je Tecfidera

Tecfidera je lijek koji sadrži djelatnu tvar **dimetilfumarat**.

##### Za što se koristi Tecfidera

**Tecfidera se koristi za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u bolesnika u dobi od 13 i više godina.**

MS je dugotrajno stanje koje utječe na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući mozak i leđnu moždinu. Relapsno-remitirajuća MS je karakterizirana ponavljanim napadima (relapsima) simptoma živčanog sustava. Simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju teškoće pri hodanju, poremećaje ravnoteže i probleme s vidom (npr. zamućen vid ili dvoslike). Ovi simptomi mogu u potpunosti nestati jednom kad je relaps prošao, ali neki problemi mogu i ostati.

##### Kako Tecfidera radi

Čini se da Tecfidera djeluje zaustavljajući oštećenja mozga i leđne moždine izazvana djelovanjem obrambenog sustava tijela. To Vam također može pomoći u odgađanju budućeg pogoršanja MS-a.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tecfideru

##### Nemojte uzimati Tecfideru

- **ako ste alergični na dimetilfumarat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)**
- **ako se sumnja da bolujete od rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) ili ako Vam je PML potvrđen.**

## Upozorenja i mjere opreza

Tecfidera može utjecati na **broj bijelih krvnih stanica**, na **bubrege** i **jetru**. Prije nego što počnete uzimati Tecfideru, liječnik će Vam raditi krvne pretrage kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica, te će provjeriti da Vam bubrezi i jetra rade ispravno. Liječnik će Vam povremeno provoditi ove pretrage tijekom liječenja. Ako Vam se tijekom liječenja smanji broj bijelih krvnih stanica, liječnik može razmotriti dodatne pretrage ili prekinuti liječenje.

**Obavijestite svog liječnika** prije uzimanja Tecfidere ako imate:

- tešku bolest **bubrega**
- tešku bolest **jetre**
- bolest **želuca** ili **crijeva**
- ozbiljnu **infekciju** (kao što je upala pluća).

Tijekom liječenja lijekom Tecfidera može doći do pojave herpes zostera. U nekim slučajevima došlo je i do ozbiljnih komplikacija. Ako sumnjate da imate bilo koji simptom herpes zostera, odmah **obavijestite liječnika**.

Ako mislite da Vam se MS pogoršava (npr. osjećate slabost ili promjene vida) ili ako primijetite nove simptome, odmah se obratite svom liječniku jer su to možda simptomi rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljno stanje koje može uzrokovati teški invaliditet ili smrt.

Rijedak ali ozbiljan poremećaj bubrega pod nazivom Fanconijev sindrom prijavljen je uz primjenu lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline, a koristi se za liječenje psorijaze (kožne bolesti). Ako primijetite da mokrite više nego uobičajeno, da ste žedniji i pijete više tekućine nego inače, ako Vam se mišići čine slabijima, ako dođe do prijeloma kosti ili samo imate bolove, obratite se liječniku što prije kako bi se to dalje ispitalo.

## Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 10 godina jer za tu dobnu skupinu nema dostupnih podataka.

## Drugi lijekovi i Tecfidera

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito:

- lijekove koji sadrže **estere fumaratne kiseline** (fumarate) a koriste se za liječenje psorijaze
- **lijekove koji utječu na tjelesni imunološki sustav uključujući kemoterapiju, imunosupresive** ili druge **lijekove koji se koriste za liječenje MS-a**
- **lijekove koji utječu na bubrege uključujući** i neke **antibiotike** (koji se koriste za liječenje infekcija), "**tablete za mokrenje**" (*diuretici*), **određene tablete protiv bolova** (kao što je ibuprofen i slični protuupalni lijekovi i lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta) i lijekove koji sadržavaju **litij**
- uzimanje Tecfidere s nekim vrstama **cjepiva** (*živa cjepiva*) može uzrokovati da dobijete infekciju te se stoga treba izbjegavati. Liječnik će Vam savjetovati smijete li primiti neke druge vrste cjepiva (neživa cjepiva).

## Tecfidera s alkoholom

Konзумiranje više nego samo malih količina (više od 50 ml) jakih alkoholnih pića (s više od 30% alkohola po volumenu, npr. žestoka pića) se mora izbjegavati u roku od jednog sata nakon uzimanja Tecfidere, budući da alkohol može djelovati na ovaj lijek. To može uzrokovati upalu želuca (*gastritis*), naročito u ljudi koji su već skloni gastritisu.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o učincima ovog lijeka na nerođeno dijete kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Ne uzimajte Tecfideru ako ste trudni, osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom i ovaj Vam je lijek stvarno potreban.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar iz Tecfidere u majčino mlijeko. Liječnik će Vam savjetovati trebate li prestati dojiti ili prestati uzimati Tecfideru. To uključuje razmatranje koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Tecfidera utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Tecfidera sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Tecfideru**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Početna doza: 120 mg dva puta na dan**

Početnu dozu uzimajte prvih 7 dana, a zatim uzimajte redovnu dozu.

### **Redovna doza: 240 mg dva puta na dan**

Tecfidera se uzima kroz usta.

**Progutajte svaku kapsulu cijelu s vodom.** Kapsulu ne smijete razdijeliti, zdrobiti, otopiti, sisati ili žvakati jer to može povećati neke nuspojave.

**Uzimajte Tecfideru s hranom** – može pomoći smanjiti neke vrlo česte nuspojave (navedene u dijelu 4).

### **Ako uzmete više Tecfidere nego što ste trebali**

**Javite se odmah svom liječniku** ako ste uzeli previše kapsula. Možda ćete doživjeti nuspojave slične onima opisanim ispod u dijelu 4.

### **Ako ste zaboravili uzeti Tecfideru**

**Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Možete uzeti zaboravljenu dozu ako prođe najmanje 4 sata između doza. U suprotnom, pričekajte na sljedeću raspoređenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Tecfidera može smanjiti broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica). Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati Vaš rizik od infekcije, uključujući i rizik od rijetke infekcije mozga nazvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML može uzrokovati tešku onesposobljenost ili smrt. PML se razvio nakon 1 do 5 godina liječenja, stoga bi Vam liječnik trebao nastaviti pratiti bijele krvne stanice tijekom liječenja, a Vi biste trebali paziti na sve potencijalne simptome PML-a kako je opisano u nastavku. Rizik od PML-a može biti veći ako ste prethodno uzimali lijek koji umanjuje funkcionalnost imunskog sustava u Vašem tijelu.

Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Simptomi mogu obuhvaćati novu slabost ili pogoršanje slabosti jedne strane tijela, nespretnost, promjene vida, razmišljanja ili pamćenja, smetenost ili promjene osobnosti ili poteškoće u govoru i komunikaciji koje traju dulje od nekoliko dana. Zato ako smatrate da Vam se pogoršavaju simptomi multiple skleroze ili ako primijetite nove simptome tijekom Tecfiderom vrlo je važno da se što prije obratite liječniku. Razgovarajte i s partnerom ili njegovateljem i obavijestite ga o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih niste svjesni.

→ **Ako Vam se pojave bilo koji od ovih simptoma, odmah se javite svom liječniku.**

##### **Teške alergijske reakcije**

Učestalost teških alergijskih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

Crvenjenje lica ili tijela (*navala crvenila*) vrlo je česta nuspojava. Međutim, ako imate navalu crvenila praćenu crvenim osipom ili koprivnjačom i jave se bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika (*angioedem*)
- piskanje, otežano disanje ili nedostatak zraka (*dispneja, hipoksija*)
- omaglica ili gubitak svijesti (*hipotenzija*)

onda to može biti teška alergijska reakcija (*anafilaksija*).

→ **Prekinite uzimanje Tecfidere i javite se odmah liječniku.**

##### **Ostale nuspojave**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- crvenjenje lica ili tijela, osjećaj topline, vrućine, žarenja ili svrbeža (*navala crvenila*)
- mekane stolice (*proljevi*)
- mučnina
- bolovi u želucu ili grčevi u želucu

→ **Uzimanje lijeka s hranom** može pomoći u smanjenju gore opisanih nuspojava.

Dok uzimate Tecfideru, tvari nazvane ketoni a koje se prirodno stvaraju u tijelu, pojavljuju se vrlo često u testovima mokraće.

**Razgovarajte sa svojim liječnikom** kako liječiti ove nuspojave. Liječnik Vam može smanjiti dozu. Ne smanjujte dozu ukoliko Vam liječnik ne kaže da je smanjite.

### **Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala sluznice crijeva (*gastroenteritis*)
- povraćanje
- probavne tegobe (*dispepsija*)
- upala sluznice želuca (*gastritis*)
- poremećaj probavnog sustava
- osjećaj žarenja
- navala vrućine, osjećaj vrućine
- svrbež kože (*pruritus*)
- osip
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (*eritem*)
- gubitak kose (*alopecija*)

### Nuspojave koje se mogu javiti u testovima krvi ili mokraće

- niska razina bijelih krvnih stanica (*limfopenija, leukopenija*) u krvi. Smanjenje razine bijelih krvnih stanica može značiti da Vaše tijelo ima manju sposobnost da se bori protiv infekcije. Ako imate ozbiljnu infekciju (kao što je upala pluća), razgovarajte odmah sa svojim liječnikom.
- proteini (*albumin*) u mokraći
- povišena razina jetrenih enzima (*ALT, AST*) u krvi

### **Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (*preosjetljivost*)
- smanjenje broja krvnih pločica

### **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala jetre i povišenje razine jetrenih enzima (*ALT ili AST u kombinaciji s bilirubinom*)
- herpes zoster sa simptomima kao što su mjehurići, osjećaj pečenja, svrbež ili bol kože, obično na jednoj strani gornjeg dijela tijela ili lica, te drugim simptomima kao što su vrućica i slabost u ranim stadijima infekcije, nakon čega slijede utnulost, svrbež ili crvene mrlje popraćene jakim boli
- curenje nosa (*rinoreja*)

### **Djeca (u dobi od 13 i više godina) i adolescenti**

Prethodno navedene nuspojave odnose se također na djecu i adolescente.

Neke nuspojave zabilježene su češće u djece i adolescenata nego u odraslih, npr. glavobolja, bol u trbuhu ili grčevi u trbuhu, povraćanje, bol u grlu, kašalj i bolne mjesečnice.

### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Tecfideru**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Tecfidera sadrži

**Djelatna tvar** je dimetilfumarat.

Tecfidera 120 mg: Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Tecfidera 240 mg: Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

**Drugi sastojci** su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, talk, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, magnezijev stearat, trietilcitrat, metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimer (1:1), metakrilatna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) 30% disperzija, simetikon, natrijev laurilsulfat, polisorbat 80, želatina, titanijev dioksid (E171), brilliant blue FCF (E133), žuti željezov oksid (E172), šelak, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

### Kako Tecfidera izgleda i sadržaj pakiranja

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule su zelene i bijele boje s otisnutom oznakom „BG-12 120 mg“ i dostupne su u pakiranju od 14 kapsula.

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule su zelene boje s otisnutom oznakom „BG-12 240 mg“ i dostupne su u pakiranju od 56 ili 168 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**България**  
ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

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

**Česká republika**

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

**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

**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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.