

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

120 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

240 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Mikrotablettákat tartalmazó, 0-s méretű, zöld és fehér gyomornedv-ellenálló kemény kapszula „BG-12 120 mg” jelöléssel ellátva.

Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Mikrotablettákat tartalmazó, 0-s méretű, zöld gyomornedv-ellenálló kemény kapszula „BG-12 240 mg” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tecfidera a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőttek és 13 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

A kezdő dózis naponta kétszer 120 mg. Hét nap után a dózist a naponta kétszer 240 mg-os ajánlott fenntartó dózissra kell emelni (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg kihagy egy dózist, nem szabad kétszeres dózist bevennie. A beteg csak abban az esetben veheti be a kihagyott dózist, ha a dózisok bevétele között eltelik 4 óra. Ellenkező esetben a betegnek meg kell várnia a következő dózis esedékes időpontját.

A dózis naponta kétszer 120 mg-ra történő ideiglenes csökkentése mérsékelheti a kipirulás és az emésztőrendszert érintő mellékhatások előfordulását. Az ajánlott naponta kétszer 240 mg-os fenntartó

dózisra 1 hónapon belül vissza kell állni.

A Tecfidera-t étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik kipirulást vagy az emésztőrendszert érintő mellékhatásokat tapasztalnak, a Tecfidera étkezés közben történő bevétele javíthatja a tolerálhatóságot (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Tecfidera-val végzett klinikai vizsgálatokban korlátozott volt az 55 éves vagy ennél idősebb betegek expozíciója, és a vizsgálatokba bevont 65 éves vagy ennél idősebb betegek száma nem volt elegendő annak megállapításához, hogy a fiatalabb betegektől eltérően reagálnak-e (lásd 5.2 pont). A hatóanyag hatásmechanizmusát alapul véve, elméletileg semmi sem indokolja az adagolás módosítását időseknél.

Vese- és májkárosodás

A Tecfidera-t nem vizsgálták vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében. A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont). A súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adagolás felnőtteknél és 13 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél azonos.

A 10–12 éves gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok korlátozottak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

A Tecfidera biztonságosságát és hatásosságát 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. A kapszulát vagy annak tartalmát nem szabad összetörni, szétválasztani, feloldani, elszopogatni vagy elrágni, mivel a mikrotabletták gyomornedv-ellenálló bevonata védi az emésztőrendszert a készítmény irritáló hatásaitól.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Feltételezett vagy igazolt progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vér-/laboratóriumi vizsgálatok

Veseműködés

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt betegek vesefunkciós laboratóriumi vizsgálati eredményeinek változásait észlelték (lásd 4.8 pont). Ezeknek a változásoknak a klinikai következményei nem ismertek. Javasolt vesefunkciós vizsgálatot (pl. kreatinin, vér urea nitrogén (BUN), vizeletvizsgálat) végezni a kezelés megkezdése előtt, 3 és 6 hónappal a kezelés megkezdése után, ezt követően 6–12 havonta, valamint ha klinikailag indokolt.

Májműködés

A dimetil-fumaráttal végzett kezelés gyógyszer okozta májkárosodást eredményezhet, beleértve a májenzimszint-emelkedést (a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] legalább 3-szorosára), valamint az összbilirubinszint-emelkedést ($\geq 2 \times \text{ULN}$) is. Ez néhány nap alatt is kialakulhat, de jelentkezhet több hét vagy hosszabb idő elteltével is. A kezelés abbahagyása után a mellékhatások elmúlását figyelték meg. A szérumtranszaminázok (-aminotranszferázok) (pl. glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], más néven alanin-aminotranszferáz [ALAT], illetve a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT], más néven aszpartát-aminotranszferáz [ASAT]) szintjét és az összbilirubinszintet javasolt meghatározni a kezelés megkezdése előtt, valamint klinikailag indokolt esetben a kezelés alatt.

Lymphocyták

A Tecfidera-val kezelt betegeknél lymphopenia alakulhat ki (lásd 4.8 pont). Közvetlenül a Tecfidera-kezelés megkezdése előtt a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni.

Ha az eredmények szerint a lymphocytaszám a normál tartomány alatt van, akkor alaposan ki kell vizsgálni a lehetséges kiváltó okokat a kezelés megkezdése előtt. A dimetil-fumarátot nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél már a kezelés megkezdése előtt alacsony lymphocytaszámot állapítottak meg, így körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésekor. A kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél, akiknél súlyos lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$).

A kezelés megkezdése után 3 havonta a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni.

A PML megnövekedett kockázata miatt a lymphopeniás betegeknél fokozott éberség javasolt, az alábbiak szerint:

- A kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél több mint 6 hónapon keresztül súlyos lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$).
- Azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám több mint 6 hónapon keresztül mérsékelt csökkenést mutat (eléri vagy meghaladja a $0,5 \times 10^9/l$ értéket, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/l$), a Tecfidera-kezelés előny/kockázat egyensúlyát újra kell értékelni.
- Azoknál a betegeknél, akiknél a lymphocytaszám alacsonyabb az intézményi laboratóriumi referenciatartomány által meghatározott normálérték alsó határánál (lower limit of normal, LLN), az abszolút lymphocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt. Mérlegelni kell azokat a tényezőket, amelyek a PML kockázatát az egyes betegeknél tovább növelhetik (lásd alább a PML-re vonatkozó alfejezetet).

A lymphocytaszámot annak helyreállításáig nyomon kell követni (lásd 5.1 pont). A lymphocytaszám helyreállása esetén, alternatív kezelési lehetőségek hiányában, a kezelés megszakítását követően a Tecfidera alkalmazásának esetleges újraindításáról a klinikai állapot alapján kell döntést hozni.

Mágneses rezonanciás képalkotás (MR-vizsgálat)

A Tecfidera-kezelés megkezdése előtt kiindulási (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-felvételnek kell rendelkezésre állnia referenciaként. A további MR-felvételek szükségességét a nemzeti és intézményi ajánlások alapján kell megfontolni. Az MR-vizsgálat elvégzése megfontolható a PML megnövekedett kockázatának kitett betegeknél, állapotuk fokozott figyelemmel történő megfigyelésének részeként. A PML klinikai gyanúja esetén, diagnosztikai célból, azonnal MR-vizsgálatot kell végezni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Tecfidera-val kezelt betegeknél PML-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PML opportunistá fertőzés, amelyet a John–Cunningham-vírus (JCV) okoz, és amely halálos kimenetelű lehet, vagy súlyos egészségkárosodást okozhat.

PML-esetek fordultak elő dimetil-fumarát és egyéb fumaráttartalmú gyógyszerek alkalmazásakor, lymphopenia fennállása esetén (LLN-nél alacsonyabb lymphocytaszám). Úgy tűnik, hogy a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos lymphopenia növeli a Tecfidera alkalmazásával összefüggő PML kockázatát, azonban a kockázat nem zárható ki az enyhe lymphopeniát mutató betegeknél sem.

Lymphopenia fennállása esetén a PML megnövekedett kockázatához hozzájáruló további tényezők a következők lehetnek:

- A Tecfidera-kezelés időtartama. A PML-esetek körülbelül 1–5 év kezelés után fordultak elő, habár a kezelés időtartamával való pontos összefüggés nem ismert.
- Az immunvédekezésben fontos szerepet játszó CD4+ és különösen a CD8+ T-lymphocytasejtek számának nagymértékű csökkenése (lásd 4.8 pont.).
- Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápia (lásd alább).

Az orvosoknak értékelést kell végezniük a betegeiknél annak meghatározására, hogy a tünetek neurológiai rendellenességet jeleznek-e, és ha igen, akkor azok az SM jellemző tünetei vagy esetleg PML-re utalnak.

A PML-re utaló első jel vagy tünet megjelenésekor a Tecfidera-kezelést fel kell függeszteni és el kell végezni a megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat, beleértve a JCV DNS kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR) módszerével történő kimutatását is a cerebrospinális folyadékban. A PML tünetei hasonlóak lehetnek a sclerosis multiplex relapsusához. A PML-lel járó jellegzetes tünetek sokfélék, napok vagy hetek alatt súlyosbodnak, kialakulhat többek között a test egyoldali, progresszív gyengesége vagy a végtagok ügyetlensége, látászavar, valamint zavartsághoz és személyiségváltozásokhoz vezető, a gondolkodásban, az emlékezőképességben és a tájékozódásban bekövetkező változások. Az orvosoknak különösen figyelniük kell a PML-re utaló olyan tünetekre, amelyeket a beteg nem biztos, hogy észrevesz. A betegeknak azt is javasolni kell, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozójukat a kezelésükről, mivel ők észrevehetnek olyan tüneteket is, amelyeket a betegek nem.

PML csak JCV-fertőzés esetén alakulhat ki. Figyelembe kell venni, hogy a dimetil-fumarát-kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták a lymphopenia anti-JCV antitestvizsgálat eredményeire gyakorolt hatását. Azt is meg kell jegyezni, hogy egy negatív anti-JCV antitestvizsgálati eredmény (normál lymphocytaszám mellett) nem zárja ki egy későbbi JCV-fertőzés lehetőségét.

Ha a betegnél PML alakul ki, a Tecfidera-kezelést végleg le kell állítani.

Korábbi kezelés immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápiával

Nem végeztek vizsgálatokat a Tecfidera hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a betegek más betegségmódosító kezelésről Tecfidera-ra történő átállítása során. Lehetséges, hogy a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a korábbi immunszuppresszív kezelés hozzájárul a PML kialakulásához.

PML-esetekről számoltak be olyan betegeknél, akiket korábban natalizumabbal kezeltek, amely gyógyszernél a PML kockázata bizonyított. Az orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy azoknál a PML-eseteknél, amelyek a natalizumab közelmúltbeli leállítását követően alakultak ki, lymphopenia nem feltétlenül állt fenn.

Továbbá, a Tecfidera-kezeléssel összefüggő, igazolt PML-esetek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik korábban immunmoduláló kezelést kaptak.

Amikor a betegeket más betegségmódosító kezelésről Tecfidera-ra állítják át, figyelembe kell venni a másik kezelésben alkalmazott gyógyszer felezési idejét és hatásmechanizmusát. Ezzel elkerülhető az additív immunrendszeri hatás, és egyúttal csökkenthető az SM reaktiválódásának kockázata. A Tecfidera-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeres időközönként teljes vérvizsgálatot javasolt végezni (lásd fent a Vér-/laboratóriumi vizsgálatok pontot).

Súlyos vese- vagy májkárosodás

A Tecfidera-t nem vizsgálták súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésekor (lásd 4.2 pont).

Súlyos aktív emésztőrendszeri betegség

A Tecfidera-t nem vizsgálták súlyos, aktív emésztőrendszeri betegségben szenvedő betegeknél, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen betegek esetében.

Kipirulás

Klinikai vizsgálatokban a Tecfidera-val kezelt betegek 34%-ánál jelentkezett kipirulás. A kipirulás az azt tapasztaló betegek többségénél enyhe vagy közepes súlyosságú volt. Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő kipirulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Azoknál a betegeknél, akiknél a kipirulás nem tolerálható, hasznos lehet 75 mg, gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavval történő, rövid ideig tartó kezelés (lásd 4.5 pont). Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a kipirulás előfordulása és súlyossága az acetilszalicilsav adagolási időszakában alacsonyabb volt.

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt 2560 betegből 3 főnél jelentkezett súlyos kipirulási tünet, amelyeket valószínűleg túlérzékenység vagy anaphylaxiás reakció okozott. Ezek a mellékhatások nem voltak életet veszélyeztetők, azonban kórházi kezelést igényeltek. A készítményt felíró orvosoknak és a betegeknél tudniuk kell, hogy súlyos kipirulási reakciók esetében ilyen lehetőség is bekövetkezhet (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont).

Anaphylaxiás reakciók

A forgalomba hozatalt követően a Tecfidera alkalmazása után jelentkező anaphylaxia/anaphylactoid reakció eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Tünetei közé tartozhatnak a dyspnoe, a hypoxia, a hypotensio, az angiooedema, a bőrkiütés vagy az urticaria. A dimetil-fumarát által indukált anaphylaxia mechanizmusa nem ismert. Ezek a reakciók általában az első dózis után jelentkeznek, de a kezelés során bármikor előfordulhatnak, és súlyosak, illetve életveszélyesek lehetnek. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy hagyják abba a Tecfidera alkalmazását, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha anaphylaxiára jellemző jeleket vagy tüneteket tapasztalnak. A kezelést nem szabad újraindítani (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatokban hasonló gyakorisággal fordult elő fertőzés (60%, ill. 58%) és súlyos fertőzés (2%, ill. 2%) a Tecfidera-val, illetve a placebóval kezelt betegeknél. Ugyanakkor, tekintettel a Tecfidera immunomoduláló tulajdonságaira (lásd 5.1 pont), ha egy betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, meg kell fontolni a Tecfidera-kezelés felfüggesztését, valamint a kezelés újrakezdése előtt meg kell ismételni az előny/kockázat értékelését. A Tecfidera-val kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fertőzőes tüneteikről számoljanak be egy orvosnak. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek nem kezdhetik meg a Tecfidera-kezelést addig, amíg a fertőzés(ek) el nem múlt(ak).

A súlyos fertőzések gyakorisága nem volt nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a lymphocytaszáma $0,8 \times 10^9/l$ alatt vagy $0,5 \times 10^9/l$ alatt volt (lásd 4.8 pont). Ha a Tecfidera-kezelést közepesen súlyos vagy súlyos fokú, tartósan fennálló lymphopenia fennállása esetén is folytatják, nem lehet kizárni az opportunista fertőzések kockázatát, beleértve a PML-t is (lásd 4.4 pont, PML-ről szóló alpont).

Herpes zoster-fertőzések

A Tecfidera alkalmazásakor herpes zoster-esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). Az esetek többsége nem volt súlyos, azonban jelentettek súlyos eseteket is, köztük disszeminált herpes zostert, szemészeti

vagy fülészeti tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést (Ramsay Hunt-szindróma), neurológiai tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést, herpes zoster-meningoencephalitist és herpes zoster-meningomyelitist. Ezek a mellékhatások a kezelés során bármikor jelentkezhetnek. A betegeknek monitorozni kell a herpes zoster jeleit és tüneteit, különösen, ha egyidejűleg lymphocytopeniáról is beszámolnak. Herpes zoster kialakulása esetén megfelelő herpes zoster elleni kezelést kell alkalmazni. Súlyos fertőzés esetén mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

A kezelés elkezdése

A kezelést a kipirulás és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulásának csökkentése érdekében fokozatosan kell bevezetni (lásd 4.2 pont).

Fanconi-szindróma

Fanconi-szindróma eseteiről számoltak be egy olyan gyógyszer alkalmazása esetén, amely dimetil-fumarátot tartalmaz egyéb fumársav-észterekkel kombinációban. A vesekárosodás és az osteomalacia megelőzése érdekében fontos a Fanconi-szindróma korai diagnózisa és a dimetil-fumarát-kezelés leállítás, mivel a szindróma rendszerint visszafordítható. A legfontosabb jelek a következők: proteinuria, glucosuria (normál vérglükózsztint mellett), hyperaminoaciduria és phosphaturia (esetleg hypophosphataemia mellett). Az állapot súlyosbodását olyan tünetek jelezhetik, mint a polyuria, polydipsia és a proximális izmok gyengesége. Ritkán nem lokalizált csontfájdalommal járó hypophosphataemiás osteomalacia, a szérum emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje és fáradásos csonttörés fordulhat elő. Lényeges, hogy a Fanconi-szindróma emelkedett kreatininsztint és alacsony glomerulusfiltrációs ráta nélkül is előfordulhat. Nem egyértelmű tünetek esetén mérlegelni kell a Fanconi-szindróma lehetőségét és el kell végezni a megfelelő vizsgálatokat.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunszuppresszív vagy kortikoszteroid-terápiák

A Tecfidera-t nem vizsgálták antineoplasztikus vagy immunszuppresszív kezelésekkel kombináltan, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás során. A sclerosis multiplexszel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a relapszusok intravénás kortikoszteroidokkal történő rövid távú párhuzamos kezelése nem társult a fertőzések előfordulásának klinikailag releváns emelkedésével.

Védőoltások

A nemzeti védőoltási rendben meghatározott, élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása a Tecfidera-kezelés alatt megfontolható. Egy klinikai vizsgálatban, amelyet összesen 71, RRSM-ben szenvedő beteggel végeztek, a legalább 6 hónapon át naponta kétszer 240 mg Tecfidera-t kapó (n = 38) vagy a legalább 3 hónapon át nem pegilált interferon-kezelésben részesülő (n = 33) betegek hasonló immunválaszt adtak (melynek meghatározása: az oltás előtti titerhez képest legalább 2-szeres titeremelkedés az oltás után) a tetanus toxoidra (emlékeztető antigén) és egy konjugált meningococcus C polisacharid vakcinára (neoantigén), míg egy nem konjugált pneumococcus 23-valens polisacharid vakcina (T-sejt függő antigén) különféle szerotípusaira adott immunválasz mindkét kezelési csoportban változó volt. A három vakcinára adott, legalább 4-szeres antitest-titer emelkedésként meghatározott pozitív immunválaszt mindkét kezelési csoportban kevesebb vizsgálati alanynál sikerült elérni. A tetanus toxoidra és a 3-as szerotípusú pneumococcus polisacharidra adott válaszból kismértékű számszerű különbségeket figyeltek meg a nem pegilált interferon javára.

Tecfidera-t szedő betegeknél az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az élő kórokozókat tartalmazó vakcinák esetében fokozott lehet a klinikai fertőzés kockázata, ezért ilyen védőoltás nem adható Tecfidera-val kezelt betegnek, azokat a ritka eseteket kivéve, amikor a vakcina be nem adása olyan nagy kockázattal járna, amely felülmúlja a vakcina és a Tecfidera együttes alkalmazásának kockázatát.

Egyéb fumársav-származékok

A Tecfidera-val történő kezelés során kerülni kell más fumársav-származékok egyidejű (topikális vagy szisztémás) alkalmazását.

Embereknél az észterázok nagy arányban metabolizálják a dimetil-fumarátot, mielőtt az elérné a szisztémás keringést, és további metabolizáció zajlik le a trikarboxilsav-cikluson keresztül, de ebben nem játszik szerepet a citokróm P450 (CYP) rendszer. Az *in vitro* CYP-inhibíciós és -indukciós vizsgálatokban, a p-glikoprotein vizsgálatban vagy a dimetil-fumarát és a monometil-fumarát (a dimetil-fumarát elsődleges metabolitja) fehérjekötődésére irányuló vizsgálatokban kölcsönhatásra vonatkozó lehetséges kockázatokat nem azonosítottak.

Más hatóanyagok hatása a dimetil-fumarátra

A sclerosis multiplexben szenvedő betegek által általánosan használt gyógyszereket (intramuszkulárisan beadott béta-1a interferon és glatiramer-acetát) klinikailag tesztelték a dimetil-fumaráttal adott lehetséges kölcsönhatások tekintetében, és ezek nem módosították a dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó bizonyítékok arra utalnak, hogy a Tecfidera alkalmazásával összefüggő kipirulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a Tecfidera farmakokinetikai profilját nem befolyásolta, amikor az önkéntesek 4 napon, illetve 4 héten keresztül adagolva 325 mg (vagy ezzel egyenértékű), gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavat kaptak 30 perccel a Tecfidera beadása előtt. RRSM-ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell az acetilszalicilsav-kezelés lehetséges kockázatait a Tecfidera-val történő együttes alkalmazást megelőzően. Az acetilszalicilsav tartós (> 4 hetes) folyamatos alkalmazását nem vizsgálták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A nefrotoxikus gyógyszerekkel (például aminoglikozidokkal, diuretikumokkal, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy lítiummal) folytatott egyidejű kezelés megnövelheti a vesében jelentkező mellékhatások (pl. proteinuria, lásd 4.8 pont) kialakulásának lehetőségét a Tecfidera-t szedő betegeknél (lásd 4.4 pont: Vér-/laboratóriumi vizsgálatok).

A mértéktartó alkoholfogyasztás nem befolyásolta a dimetil-fumarát-expozíciót, és nem növelte a mellékhatások számát. Erős, 30 térfogatszázalékot meghaladó alkoholtartalmú italok nagy mennyiségben történő fogyasztása a Tecfidera bevitelét követő egy órán belül kerülendő, mivel az alkohol az emésztőrendszeri mellékhatások gyakoriságának fokozódásához vezethet.

A dimetil-fumarát hatása más hatóanyagokra

In vitro CYP-indukciós vizsgálatokban nem mutattak ki kölcsönhatást a Tecfidera és a szájon át alkalmazható fogamzásgátlók között. Egy *in vivo* vizsgálatban a Tecfidera egy kombinált, szájon át alkalmazható fogamzásgátlóval (norgesztimát és etinilösztadiol) történő együttes alkalmazása nem mutatott lényeges változást a szájon át alkalmazható fogamzásgátló expozícióban. Más progesztogéneket tartalmazó, szájon át alkalmazható fogamzásgátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat, azonban nem várható, hogy a Tecfidera befolyásolná ezek expozícióját.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dimetil-fumarát terhes nőknél történő alkalmazásáról közepes mennyiségű adat (300–1000 terhesség kimenetelének eredménye) áll rendelkezésre, amelyek egy terhességi nyilvántartásból és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származnak. A Tecfidera terhességi nyilvántartásában 289 terhesség kimenetelének prospektívan gyűjtött adatait dokumentálták olyan SM-es betegeknél, akik dimetil-fumarátot szedtek. A dimetil-fumarát-expozíció medián időtartama 4,6 gesztációs hét volt, a hatodik gesztációs hét után korlátozott expozíció mellett (44 terhesség kimenetele). Ilyen korai terhességben a dimetil-fumarát-expozíció nem igazolt malformatív vagy feto/neonatalis toxicitást az általános populációhoz képest. A hosszabb ideig tartó dimetil-fumarát-expozíció, vagy a terhesség későbbi szakaszaiban történő expozíció kockázata nem ismert.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Tecfidera alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt. A Tecfidera-t csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha egyértelműen szükség van rá, és a lehetséges előnyök felülmúlják a magzatra gyakorolt hatás lehetséges kockázatát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dimetil-fumarát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülötthez/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Tecfidera alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a dimetil-fumarát milyen hatással van a humán termékenységre. A preklinikai vizsgálatokból származó adatok szerint a dimetil-fumarát nem jár a fertilitás csökkenésének emelkedett kockázatával (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecfidera nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a kipirulás (35%) és az emésztőrendszeri események (vagyis a hasmenés [14%], a hányinger [12%], a hasi fájdalom [10%], a gyomortáji fájdalom [10%]) voltak. Úgy tűnik, a kipirulás és az emésztőrendszeri események a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakulnak ki, és a kipirulás és az emésztőrendszeri események a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan jelentkezhetnek a Tecfidera-val történő kezelés folyamán is. A kezelés abbahagyását eredményező leggyakoribb mellékhatások, melyekről beszámoltak, a kipirulás (3%) és az emésztőrendszeri események (4%) voltak.

A II. és III. fázisú, placebokontrollos és a nem kontrollos klinikai vizsgálatokban összesen 2513 beteg kapott Tecfidera-t legfeljebb 12 évig, az összesített expozíció pedig 11 318 személyévet tett ki. Összesen 1169 beteg részesült legalább 5 éves, míg 426 beteg legalább 10 éves Tecfidera-kezelésben. A nem kontrollos klinikai vizsgálatokból nyert tapasztalatok egyeznek a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban szerzett ismeretekkel.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokból és spontán jelentésekből származó mellékhatásokat az alábbi táblázat mutatja be.

A mellékhatások a MedDRA rendszerben alkalmazott kifejezésekkel, a MedDRA szervrendszeri besorolás szerint kerülnek bemutatásra. Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő kategóriák szerint kerül besorolásra:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyomor- és bélhurut	Gyakori
	Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)	Nem ismert
	Herpes zoster	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphopenia	Gyakori
	Leukopenia	Gyakori
	Thrombocytopenia	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
	Anaphylaxia	Nem ismert
	Dyspnoe	Nem ismert
	Hypoxia	Nem ismert
	Hypotensio	Nem ismert
	Angiooedema	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Égő érzés	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	Nagyon gyakori
	Hőhullám	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Rhinorrhoea	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Gyomortáji fájdalom	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hányás	Gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
	Gastritis	Gyakori
	Emésztőrendszeri zavar	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, más néven aszpartát-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, más néven alanin-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Gyógyszer okozta májkárosodás	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrvizsketés	Gyakori
	Bőrkiütés	Gyakori
	Erythema	Gyakori
	Alopecia	Gyakori

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Forróság érzése	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Ketonok a vizeletben	Nagyon gyakori
	Albumin jelenléte a vizeletben	Gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám	Gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Kipirulás

A placebokontrollos vizsgálatokban a kipirulás (34% a 4%-kal szemben) és a hőhullámok (7% a 2%-kal szemben) gyakorisága megemelkedett a Tecfidera-val kezelt betegeknél a placebót kapó betegekhez viszonyítva. A kipirulás általában kipirulásként vagy hőhullámként van meghatározva, de más események is beletartozhatnak (pl. melegségérzés, pirosság, viszketés és égő érzés). Úgy tűnik, a kipirulás a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakul ki, és a kipirulás a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan jelentkezhet a Tecfidera-val történő kezelés folyamán. A kipirulás a betegek többségénél enyhe vagy közepes súlyossággal jelentkezett. Összességében a Tecfidera-val kezelt betegek 3%-a hagyta abba a gyógyszer szedését a kipirulás miatt. A generalizált erythemával, bőrkiütéssel és/vagy bőrviszketéssel jellemezhető súlyos kipirulás gyakorisága kevesebb mint 1% volt a Tecfidera-val kezelt betegeknél (lásd 4.2, 4.4. és 4.5 pont).

Emésztőrendszeri mellékhatások

Az emésztőrendszeri események gyakorisága (pl. hasmenés [14% a 10%-kal szemben], hányinger [12% a 9%-kal szemben], gyomortáji fájdalom [10% a 6%-kal szemben], hasi fájdalom [9% a 4%-kal szemben], hányás [8% a 5%-kal szemben] és emésztési zavar [5% a 3%-kal szemben]) megemelkedett a Tecfidera-val kezelt betegeknél a placebót kapó betegekhez viszonyítva. Úgy tűnik, az emésztőrendszeri mellékhatások a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakulnak ki, és az emésztőrendszeri események a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan továbbra is jelentkezhetnek a Tecfidera-val történő kezelés folyamán. Az emésztőrendszeri események az azokat tapasztaló betegek többségénél enyhék vagy közepesen súlyosak. A Tecfidera-val kezelt betegek négy százaléka (4%) hagyta abba a gyógyszer szedését az emésztőrendszeri mellékhatások miatt. Súlyos emésztőrendszeri események, beleértve a gastroenteritist és a gastritist, a Tecfidera-val kezelt betegek 1%-ánál fordultak elő (lásd 4.2 pont).

Májműködés

Placebokontrollos vizsgálatok adatai alapján azon betegek többségénél, akiknél megemelkedtek a hepatikus transzaminázszintek, az értékek alacsonyabbak voltak az ULN háromszorosánál. Elsősorban a kezelés első 6 hónapjában volt megfigyelhető, hogy a Tecfidera-val kezelt betegeknél megnövekedett a hepatikus transzaminázszintek emelkedésének gyakorisága a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva. A glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) értékeinek $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedését a placebót kapó betegek 5%-ánál és 2%-ánál, illetve a Tecfidera-val kezelt betegek 6%-ánál és 2%-ánál észlelték. A készítmény szedésének a megemelkedett hepatikus transzaminázok miatt abbahagyása $< 1\%$ volt, és hasonló mértékű volt a Tecfidera-val és a placebóval kezelt betegeknél. A transzaminázértékek $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedését az összbilirubinszint $> 2 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedésével egyidejűleg placebokontrollos vizsgálatokban nem figyelték meg.

A forgalomba hoztalt követő időszakban a Tecfidera alkalmazását követően beszámoltak a májenzimszintek emelkedéséről, valamint gyógyszer okozta májkárosodás eseteiről (a transzaminázértékek $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedése az összbilirubinszint $> 2 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedésével egyidejűleg), amelyek a kezelés leállítására rendeződtek.

Lymphopenia

A placebokontrollos vizsgálatokban a legtöbb beteg (> 98%) lymphocytaszáma normális volt a kezelés megkezdése előtt. A Tecfidera-val történő kezelés alatt az első év során csökkent az átlagos lymphocytaszám, ami ezt követően stabilizálódott. A lymphocytaszámok átlagosan hozzávetőleg 30%-kal csökkentek a kiindulási értékekhez képest. A lymphocytaszámok átlag- és középtértékei a normál határértékeken belül maradtak. $0,5 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot figyeltek meg a placebóval kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál, illetve a Tecfidera-val kezelt betegek 6%-ánál. $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot figyeltek meg 1 Tecfidera-val kezelt betegnél, viszont nem volt ilyen eredmény egyetlen placebóval kezelt betegnél sem.

Klinikai vizsgálatokban (kontrollos és nem kontrollos vizsgálatokban egyaránt) a Tecfidera-val kezelt betegek 41%-a volt lymphopeniás (amelyet ezekben a vizsgálatokban $0,91 \times 10^9/l$ alatti lymphocytaszámban határoztak meg). Enyhe lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,8 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,91 \times 10^9/l$) a betegek 28%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, közepesen súlyos lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,5 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/l$) a betegek 11%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, súlyos lymphopeniát (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$) pedig a betegek 2%-ánál figyeltek meg. A súlyos lymphopeniában szenvedő betegek csoportjában a lymphocytaszám többnyire $0,5 \times 10^9/l$ alatt maradt a kezelés folytatása során is.

Továbbá, egy kontroll nélküli, prospektív, forgalomba hozatalt követő vizsgálatban a Tecfidera-kezelés 48. hetében ($n = 185$) a CD4+ T-lymphocytasejtek számának csökkenése a betegek 37%-ánál mérsékelt (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,4 \times 10^9/l$, de eléri vagy meghaladja a $0,2 \times 10^9/l$ értéket), a betegek 6%-ánál pedig súlyos (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,2 \times 10^9/l$) mértékű volt, míg a CD8+ T-lymphocytasejtek száma gyakrabban volt csökkent mértékű, a betegek legfeljebb 59%-ánál $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb, legfeljebb 25%-uknál pedig $0,1 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb volt a sejtszám. Kontrollos és nem kontrollos klinikai vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a Tecfidera-kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám az LLN-nél alacsonyabb volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre (lásd 5.1 pont).

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

PML-t okozó, John–Cunningham-vírus (JCV) okozta fertőzések eseteiről számoltak be a Tecfidera alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.4 pont). A PML halálos kimenetelű lehet vagy súlyos egészségkárosodást okozhat. Az egyik klinikai vizsgálatban egy Tecfidera-t szedő, tartósan fennálló, súlyos lymphopeniában (a lymphocytaszám túlnyomórészt $0,5 \times 10^9/l$ alatt volt 3,5 éven keresztül) szenvedő betegnél halálos kimenetelű PML alakult ki. A forgalomba hozatalt követően közepesen súlyos és enyhe lymphopenia mellett is előfordult PLM ($> 0,5 \times 10^9/l$ és $< LLN$ közötti lymphocytaszám, a helyi laboratóriumi referenciatartomány szerint).

Számos olyan PML-esetnél, ahol a PML diagnózisakor a T-sejtek alcsoportjai meghatározásra kerültek, a CD8+ T-sejtek száma $0,1 \times 10^9/l$ alá csökkent, míg a CD4+ T-sejtek számának csökkenése változó volt (tartomány: $< 0,05$ – $0,5 \times 10^9/l$), és nagyobb összefüggést mutatott a lymphopenia általános súlyosságával (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$ és $< LLN$ között). Következésképpen, ezeknél a betegeknél a CD4+/CD8+ arány magasabb volt.

Úgy tűnik, a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos lymphopenia növeli a Tecfidera-kezeléssel összefüggő PML kockázatát. A PML azonban enyhe lymphopeniában szenvedő betegeknél is előfordult. Továbbá, a forgalomba hozatalt követően jelentett PML-esetek többsége 50 évesnél idősebb betegeknél fordult elő.

Herpes zoster-fertőzések

A Tecfidera alkalmazásakor herpes zoster-fertőzésekről számoltak be. A hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatban, amelyben 1736 SM-ben szenvedő beteget kezeltek Tecfidera-val, a betegek körülbelül 5%-a tapasztalt egy vagy több herpes zoster-eseményt, amelyeknek 42%-a volt enyhe, 55%-a volt

közepesen súlyos és 3%-a volt súlyos fokú. Az első Tecfidera-dózis beadásától a kialakulásig eltelt idő körülbelül 3 hónap és 10 év között változott. Súlyos esemény 4 betegnél fordult elő, amelyek mindegyike rendeződött. A legtöbb alanynál, beleértve azokat is, akik súlyos herpes zoster-fertőzést tapasztaltak, a lymphocytaszám a normálérték alsó határa felett volt. Azon betegek döntő többségénél, akiknél a lymphocytaszám az LLN-érték alatt volt, a lymphopeniát közepesen súlyos vagy súlyos fokúnak értékelték. A forgalomba hozatalt követően tapasztalt herpes zoster-fertőzéses esetek többsége nem volt súlyos és kezelés hatására elmúlt. A forgalomba hozatalt követően a herpes zoster-fertőzésben szenvedő betegek abszolút lymphocytaszámáról (absolute lymphocyte count, ALC) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A jelentett esetekben azonban a betegeknek közepesen súlyos (lymphocytaszám $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) vagy súlyos (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) lymphopenia állt fenn (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi eltérések

A placebokontrollos vizsgálatokban a vizeletben levő ketonok (1+ vagy magasabb) mennyisége magasabb volt a Tecfidera-val kezelt betegeknek (45%), mint a placebóval kezelt betegeknek (10%). Ezekben a klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen klinikai következményeket.

Az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szintje csökkent (a középérték százalékos csökkenése a kezelés megkezdésétől a 2. évig 25% a 15%-kal szemben), valamint a mellékpajzsmirigy-hormon (PTH) mennyisége megnövekedett (a középérték százalékos növekedése a kiindulástól a 2. évig 29% a 15%-kal szemben) a Tecfidera-val kezelt betegeknek a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva. Mindkét paraméter átlagértékei a normál tartományon belül maradtak.

Az átlagos eosinophilszám átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés első 2 hónapjában.

Gyermekek és serdülők

Egy 96 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban RRSB-ben szenvedő gyermekeket és serdülőket (7 beteg volt 10–< 13 éves, 71 beteg pedig 13–< 18 éves) kezeltek 120 mg-os dózissal naponta kétszer 7 napon át, majd a kezelés fennmaradó részében 240 mg-os dózissal naponta kétszer. A gyermekek és serdülők biztonságossági profilja hasonlónak tűnt a felnőtt betegeknek korábban megfigyelthez.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálat elrendezése eltért a felnőttek placebokontrollos klinikai vizsgálataitól, ezért nem zárható ki, hogy a vizsgálati elrendezés hozzájárult a nemkívánatos események gyermekeknek és serdülőknek, illetve felnőtteknek észlelt számszerű eltéréséhez. Emésztőrendszeri, valamint légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségekről és tünetekről, illetve a fejfájás és a dysmenorrhea mellékhatásokról gyakrabban ($\geq 10\%$) számoltak be gyermekeknek és serdülőknek, mint felnőtteknek. Ezeket a nemkívánatos eseményeket az alábbi arányban jelentették gyermekeknek és serdülőknek:

- Fejfájást a Tecfidera-val kezelt betegek 28%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 36%-ával.
- Emésztőrendszeri betegségeket és tüneteket a Tecfidera-val kezelt betegek 74%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 31%-ával. Ezeknél a betegeknek a Tecfidera alkalmazásakor a leggyakrabban hasi fájdalomról és hányásról számoltak be.
- Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségeket és tüneteket a Tecfidera-val kezelt betegek 32%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 11%-ával. Ezeknél a betegeknek a Tecfidera alkalmazásakor a leggyakrabban oropharyngealis fájdalomról és köhögésről számoltak be.
- Dysmenorrhoeát a Tecfidera-val kezelt betegek 17%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 7%-ával.

Egy kis esetszámú, 24 hetes, nyílt elrendezésű, nem kontrollos, RRSB-ben szenvedő, 13–17 éves gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatban (120 mg naponta kétszer 7 napon át, majd a kezelés fennmaradó részében 240 mg naponta kétszer; n = 22), amelyet egy 96 hetes kiterjesztés

vizsgálat követett (240 mg naponta kétszer; n = 20), a biztonságossági profil hasonlóknak tűnt a felnőtt betegekénél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Beszámoltak a Tecfidera-val történő túlادagolás eseteiről. Az ezekben az esetekben leírt tünetek megfeleltek a Tecfidera ismert biztonságossági profiljának. Nincs olyan ismert terápiás beavatkozás, amely felgyorsítja a Tecfidera eliminációját, és nincs ismert antidotuma. Amennyiben klinikailag indokolt, túlادagolás esetén tüneti szupportív kezelés indítása javallott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, egyéb immunszuppresszánsok,
ATC kód: L04AX07

Hatásmechanizmus

Még nem sikerült teljesen felderíteni, hogy a dimetil-fumarát milyen mechanizmusokkal fejti ki terápiás hatását sclerosis multiplexben. A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a dimetil-fumarát farmakodinámiás válaszreakciói elsősorban az eritroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű faktor 2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)) transzkripció útján aktivációja révén közvetítődnek. Kimutatták, hogy a dimetil-fumarát a betegekénél up-regulálja az Nrf2-függő antioxidáns géneket (pl. NAD(P)H dehidrogenáz, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinámiás hatások

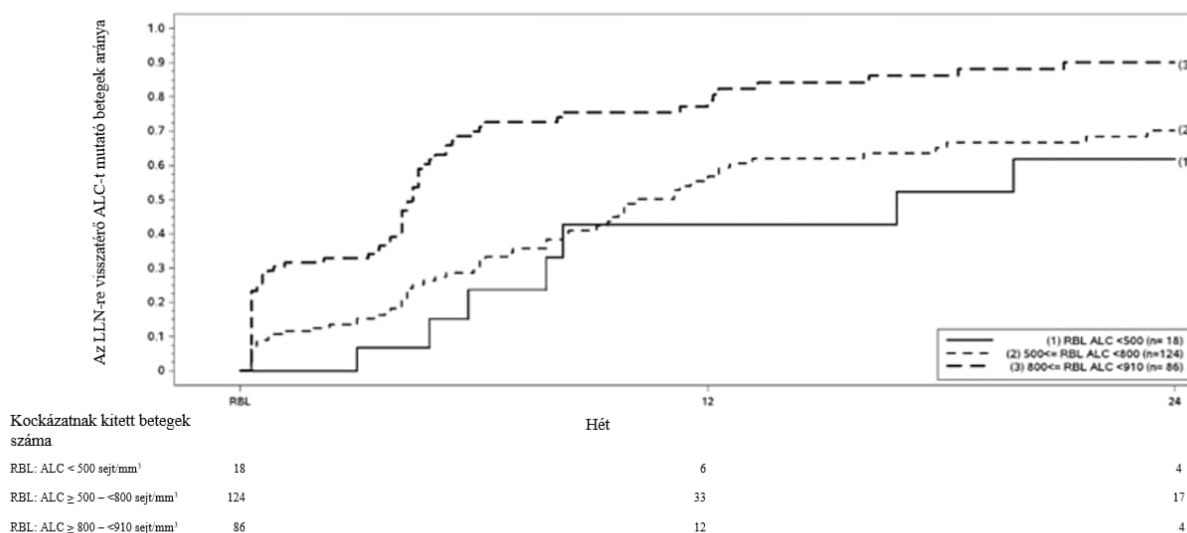
Az immunrendszerre kifejtett hatások

A dimetil-fumarát gyulladáscsökkentő és immunmoduláló tulajdonságokat mutatott a preklinikai és klinikai vizsgálatokban. A dimetil-fumarát és a monometil-fumarát, amely a dimetil-fumarát elsődleges metabolitja, a preklinikai modellekben jelentős mértékben csökkentette az immunsejtek aktiválódását, ebből következően pedig a gyulladáskeltő citokinek gyulladáshoz adótt válaszreakció során történő kibocsátását. Psoriasisos betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumarát hatással volt a lymphocytá-fenotípusokra a gyulladáskeltő citokinprofilok (T_H1 , T_H17) down-regulációja révén, és a gyulladáscsökkentő citokinek (T_H2) termelése felé billentette a folyamatot. A dimetil-fumarát többféle inflammatorikus és neuroinflammatorikus károsodási modellben mutatott terápiás aktivitást. Az SM-ben szenvedő betegek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatokban (DEFINE, CONFIRM és ENDORSE) a Tecfidera-val történő kezelés hatására az átlagos lymphocytaszámok átlagosan a kiindulási értékük körülbelül 30%-ával csökkentek az első év folyamán, ezután az értékek stabilizálódtak. Ezekben a vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám az LLN ($0,9 \times 10^9/l$) alatt volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre.

Az 1. ábra azon betegek arányát mutatja, akik a becslések szerint hosszan tartó, súlyos lymphopenia nélkül elérik az LLN-szintet a Kaplan–Meier-módszer alapján. A meghatározás szerint a lymphocytaszám helyreállításának kiindulási értéke (recovery baseline, RBL) a kezelés leállítását

megelőzően, a kezelés alatt mért utolsó ALC. Azon betegek becsült arányát, akik a kiinduláskor (RBL) enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú lymphopeniában szenvedtek, és a lymphocytaszámuk a 12. hétre és a 24. hétre eléri az LLN-szintet ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$), az 1. táblázat, a 2. táblázat és a 3. táblázat mutatja be 95%-os pontonkénti konfidenciaintervallummal. A túlélési függvény Kaplan–Meier-féle becslésének standard hibája Greenwood-képlettel kerül kiszámításra.

1. ábra: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a kiindulási értékről (RBL) visszatér a $\geq 910 \text{ sejt/mm}^3$ ($0,9 \times 10^9/l$) LLN-szintre



Megjegyzés: $500 \text{ sejt/mm}^3 = 0,5 \times 10^9/l$; $800 \text{ sejt/mm}^3 = 0,8 \times 10^9/l$; $910 \text{ sejt/mm}^3 = 0,9 \times 10^9/l$.

1. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) enyhe lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Enyhe lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N = 86	12. hét N = 12	24. hét N = 4
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,81 (0,71–0,89)	0,90 (0,81–0,96)

^a Kiinduláskor (RBL) $< 0,9 \times 10^9/l$ és $\geq 0,8 \times 10^9/l$ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

2. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) közepesen súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Közepesen súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N = 124	12. hét N = 33	24. hét N = 17
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,57 (0,46–0,67)	0,70 (0,60–0,80)

^a Kiinduláskor (RBL) $< 0,8 \times 10^9/l$ és $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

3. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N = 18	12. hét N = 6	24. hét N = 4
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,43 (0,20–0,75)	0,62 (0,35–0,88)

^a Kiinduláskor (RBL) $< 0,5 \times 10^9/l$ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, 2 éves, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (DEFINE, 1234 beteggel, és CONFIRM, 1417 beteggel) végeztek RRSM-ben szenvedő betegekkal. Az SM progresszív formájában szenvedő betegek nem kerültek be ezekbe a vizsgálatokba.

A hatásosságot (lásd a 4. táblázatot) és a biztonságosságot olyan betegeknél bizonyították, akiknek a kiterjesztett rokkantsági állapotskálán (Expanded Disability Status Scale – EDSS) 0 és 5 közötti pontszáma volt, és akiknél előfordult legalább 1 relapszus a randomizálást megelőző évben, vagy pedig a randomizálás előtti 6 hétben készült róluk olyan koponya MR-vizsgálat, amin látható volt legalább egy gadolínium-dúsulással járó (Gd+) lézió. A CONFIRM vizsgálatban volt egy, a kiértékelő számára vakon vizsgált (azaz a vizsgálati kezelésre adott választ kiértékelő vizsgálóorvos/vizsgáló nem ismerte az alkalmazott kezelést) összehasonlító referenciakészítmény, a glatiramer-acetát.

A DEFINE vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 39 éves életkor, 7,0 éve fennálló betegség, és 2,0-es EDSS-pontszám. Továbbá a betegek 16%-ának az EDSS-pontszáma $> 3,5$ volt, 28%-uknál következett be ≥ 2 relapszus az előző évben és 42%-uk kapott már más, jóváhagyott SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 36%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 1,4).

A CONFIRM vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 37 éves életkor, 6,0 éve fennálló betegség, és 2,5-es EDSS-pontszám. Továbbá a betegek 17%-ának az EDSS-pontszáma $> 3,5$ volt, 32%-uknál következett be ≥ 2 relapszus az előző évben és 30%-uk kapott már más, jóváhagyott SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 45%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 2,4).

A placebohoz viszonyítva a Tecfidera-val kezelt betegek klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak: a DEFINE vizsgálat elsődleges végpontjában, a 2 év alatt relapszáló betegek arányában; valamint a CONFIRM vizsgálat elsődleges végpontjában, az éves szintre vetített relapszusrátában (annualised relapse rate, ARR) 2 év alatt.

4. táblázat: Klinikai és MR-végpontok a DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg naponta kétszer	Placebo	Tecfidera 240 mg naponta kétszer	Glatiramer -acetát
Klinikai végpontok^a					
Betegek száma	408	410	363	359	350
Éves relapszusráta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Arányhányados (95%-os CI)		0,47 (0,37–0,61)		0,56 (0,42–0,74)	0,71(0,55; 0,93)
Relapszálók aránya	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Kockázati arány (95%-os CI)		0,51 (0,40–0,66)		0,66 (0,51–0,86)	0,71 (0,55–0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg naponta kétszer	Placebo	Tecfidera 240 mg naponta kétszer	Glatiramer -acetát
Megerősített, 12 hétig fennálló funkciózavar- progressziót mutatók aránya	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Kockázati arány (95%-os CI)		0,62 (0,44–0,87)		0,79 (0,52–1,19)	0,93 (0,63–1,37)
Megerősített, 24 hétig fennálló funkciózavar- progressziót mutatók aránya	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Kockázati arány (95%-os CI)		0,77 (0,52–1,14)		0,62 (0,37–1,03)	0,87 (0,55–1,38)
MR-végpontok^b					
Betegek száma	165	152	144	147	161
Új vagy újonnan növekvő T2-léziók számának átlaga (középértéke) 2 év alatt	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,15 (0,10–0,23)		0,29 (0,21–0,41)	0,46 (0,33–0,63)
A Gd léziók számának átlaga (középértéke) a 2 év alatt	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Esélyhányados (95%-os CI)		0,10 (0,05–0,22)		0,26 (0,15–0,46)	0,39 (0,24–0,65)
A 2 év alatt újonnan kialakult hypointenzív T1-léziók számának átlaga (középértéke)	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,28 (0,20–0,39)		0,43 (0,30–0,61)	0,59 (0,42–0,82)

^a A klinikai végpontok összes analízise ITT (intention-to-treat, beválasztás szerinti) populációban történt; ^b Az MR-analízis MR-kohorsz alkalmazásával történt

*P-érték < 0,05; **P-érték < 0,01; ***P-érték < 0,0001; #statistikailag nem szignifikáns

A kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokból (DEFINE és CONFIRM) 1736 alkalmas RRSB-beteget vontak be egy nyílt elrendezésű, nem kontrollós, 8 éves kiterjesztett vizsgálatba (ENDORSE). A vizsgálat elsődleges célja a Tecfidera hosszú távú biztonságosságának értékelése volt RRSB-ben szenvedő betegeknél. Az 1736 beteg kb. felét (909, 52%) legalább 6 évig kezelték. A 3 vizsgálatban 501 beteget kezeltek folyamatosan 240 mg Tecfidera-val naponta kétszer, és 249 beteg, akiket korábban a DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban placebóval kezeltek, az ENDORSE vizsgálatban napi kétszeri 240 mg-os kezelést kapott. A folyamatosan napi kétszeri kezelésben részesült betegeket legfeljebb 12 évig kezelték.

Az ENDORSE vizsgálat során a naponta kétszer 240 mg Tecfidera-val kezelt betegek több mint felénél nem lépett fel relapszus. A 3 vizsgálatban folyamatosan, naponta kétszer kezelt betegek esetében a korrigált ARR 0,187 volt (95%-os CI: [0,156–0,224]) a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban, és 0,141 (95%-os CI: [0,119–0,167]) az ENDORSE vizsgálatban. A korábban placebóval kezelt betegek esetében a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban számított korrigált ARR 0,330-ról (95%-os CI: [0,266–0,408]) 0,149-re csökkent (95%-os CI: [0,116–0,190]) az ENDORSE vizsgálatban.

Az ENDORSE vizsgálatban a betegek többségénél (> 75%) nem igazoltak funkciózavar-progressziót (a funkciózavar-progresszió folyamatos fennállása 6 hónapon keresztül). A három vizsgálat összesített

eredményei azt mutatták, hogy a Tecfidera-val kezelt betegeknek a megerősített funkciózavar-progresszió aránya konzisztens és alacsony volt, az ENDORSE vizsgálatban pedig a betegek átlagos EDSS-pontszámai enyhén emelkedtek. Az MR-értékelések (a 6. évig, 752 olyan betegnél, akik korábban a DEFINE és CONFIRM vizsgálatok MR-vizsgálati kohorszába tartoztak) azt mutatták, hogy a betegek többségénél (körülbelül 90%-uknál) nem volt Gd-dúsulással járó lézió. A 6 év alatt az új vagy újonnan növekvő T2-léziók, valamint az új T1-léziók számának éves korrigált átlaga (középértéke) alacsony maradt.

Hatásosság a magas aktivitású betegségben szenvedő betegeknek

A DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban a magas betegségaktivitású betegek alcsoportjában a kezelés konzisztensen befolyásolta a relapszusokat, míg a 3 hónapig fennálló funkciózavar-progresszióig eltelt időre gyakorolt hatást nem sikerült egyértelműen meghatározni. A vizsgálatok elrendezése miatt a következőképpen határozták meg a magas betegségaktivitást:

- a betegnél 2 vagy több relapszus jelentkezik 1 év alatt, és egy vagy több Gd-dúsulással járó lézió látható az agyról készített MR-felvételen (n = 42 a DEFINE, n = 51 a CONFIRM vizsgálatban), vagy
- a beteg nem reagál egy teljes és megfelelő (legalább 1 évig tartó) béta-interferon kezelésre, legalább 1 relapszusa volt az előző évben a kezelés mellett, és legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1 Gd-dúsulással járó lézió látható a cranialis MR-felvételen, vagy a beteg relapszusrátája az előző évben nem változott vagy emelkedett a megelőző 2 évhez képest (n = 177 a DEFINE, n = 141 a CONFIRM vizsgálatban).

Gyermekek és serdülők

A Tecfidera biztonságosságát és hatásosságát RRSB-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos (béta-1a interferon), párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték, amelyben 10–< 18 éves, RRSB-ben szenvedő gyermekek és serdülők vettek részt. Százötven beteget randomizáltak dimetil-fumarát-kezelésre (240 mg *per os*, naponta kétszer) vagy béta-1a interferon-kezelésre (30 mikrogramm *im.*, hetente egyszer) 96 héten keresztül. A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 96. héten nem találtak új vagy újonnan megnagyobbodott T2-hiperintenzív léziókat az agyi MR-felvételeken. A fő másodlagos végpont az új vagy újonnan megnagyobbodott T2-hiperintenzív léziók száma volt az agyi MR-felvételeken a 96. héten. Leíró statisztika kerül bemutatásra, mivel az elsődleges végpontra vonatkozóan előre nem terveztek megerősítő hipotézist.

Az ITT-populációban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiinduláshoz viszonyítva a 96. héten nem volt észlelhető új vagy újonnan megnagyobbodott T2-lézió az MR-felvételen, 12,8% volt a dimetil-fumarát-csoportban és 2,8% a béta-1a interferon-csoportban. A kiinduláshoz viszonyítva az új vagy újonnan megnagyobbodott T2-léziók átlagos száma a 96. héten (amelyet a kiindulási T2-léziók számához és kiindulási életkorhoz igazítottak [ITT-populáció, az MR-vizsgálati eredményekkel nem rendelkező betegek kivételével]) 12,4 volt a dimetil-fumarát-csoportban, és 32,6 a béta-1a interferon-csoportban.

A 96 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálati szakasz lezárásáig a klinikai relapszus valószínűsége a dimetil-fumarát-csoportban 34%, a béta-1a interferon-csoportban pedig 48% volt.

A Tecfidera-val kezelt (13–< 18 éves) gyermekek és serdülők biztonságossági profilja minőségileg megegyezett a felnőtt betegeknek korábban megfigyelttel (lásd 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szájon át alkalmazott dimetil-fumarát a keringésbe kerülés előtt gyors ütemű, észterázok általi hidrolízisen esik át, majd az elsődleges metabolitjává, monometil-fumaráttá alakul, ami szintén aktív anyag. A Tecfidera szájon át történő bevitelét követően nem határozható meg a dimetil-fumarát mennyisége a plazmában. Ezért a dimetil-fumarátra vonatkozó összes farmakokinetikai analízist a

plazmában levő monometil-fumaráttal végezték. A farmakokinetikai adatokat sclerosis multiplexes betegektől és egészséges önkéntesektől nyerték.

Felszívódás

A monometil-fumarát $t_{\max}$ -értéke 2–2,5 óra. Mivel a Tecfidera kemény kapszulák gyomornedv-ellenálló bevonattal védett mikrotablettákat tartalmaznak, addig nem kezdődik meg a felszívódásuk, amíg el nem hagyják a gyomrot (ez általában kevesebb mint 1 órát vesz igénybe). Naponta kétszer 240 mg étellel történő bevitelét követően a csúcserték középértéke ($C_{\max}$) 1,72 mg/l, az összesített görbe alatti terület (AUC, area under the curve) expozíció pedig 8,02 óra $\times$ mg/l volt a sclerosis multiplexes betegek esetében. A dózistartomány-vizsgálatokban (120–360 mg) a $C_{\max}$ és az AUC általánosságban körülbelül a dózis emelésével arányosan emelkedett. Sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél a napi háromszori adagolási rendben 4 órás kihagyás volt két 240 mg-os dózis beadása között. Ez az expozíció minimális mértékű felhalmozódását eredményezte, aminek következtében a $C_{\max}$ középértéke 12%-kal emelkedett a napi kétszeri adagoláshoz képest (1,72 mg/l a napi kétszeri adagolás esetében, a napi háromszori adagolás 1,93 mg/l-es értékével szemben), és ez nem befolyásolta a biztonságosságot.

Az ételnek nincs klinikailag jelentős hatása a dimetil-fumarát expozíciójára. Azonban a Tecfidera-t a jobb tolerálhatóság miatt, tekintettel a kipirulásra vagy az emésztőrendszeri nemkívánatos eseményekre étellel kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

240 mg dimetil-fumarát szájon át történő bevitelét követően a látszólagos eloszlási térfogat 60 l és 90 l között változik. A monometil-fumarát emberi plazmafehérjéhez történő kötődése általában 27% és 40% közé esik.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a dimetil-fumarát nagymértékben metabolizálódik, a bevett dózis kevesebb mint 0,1%-a választódik ki a vizeletben változatlan dimetil-fumarát formában. A szisztémás keringésbe jutása előtt a vegyületet először észterázok metabolizálják, melyek egyaránt jelen vannak az emésztőrendszerben, a vérben és a szövetekben. További metabolizáción esik át trikarboxilsav-cikluson keresztül, de ebben nem játszik szerepet a citokróm P450 (CYP) rendszer. Egy egyszeri 240 mg-os ^{14}C -dimetil-fumarát-adagolást elemző vizsgálatban az emberi plazmából a glükózt azonosították, mint predomináns metabolitot. A keringésben levő többi metabolit közé tartozik a fumársav, a citromsav és a monometil-fumarát. A fumársav folytatódó (downstream) metabolizációja a trikarboxilsav-cikluson keresztül történik, és a CO_2 kilélegzése szolgál az elimináció elsődleges módjával.

Elimináció

A CO_2 kilélegzése a dimetil-fumarát eliminációjának elsődleges útvonala, mely módon a bevitt dózis 60%-a távozik. A vesén keresztül és a széklettel történő kiválasztás az elimináció másodlagos útjai, melyeken keresztül a bevitt dózis 15,5%-a (vese) és 0,9%-a (széklet) távozik.

A monometil-fumarát terminális felezési ideje rövid (körülbelül 1 óra), és 24 óra elteltével az emberek többségének keringésében a monometil-fumarát már nincs jelen. Terápiás adagolási rend esetén a dimetil-fumarát vagy a monometil-fumarát nem halmozódik fel a dimetil-fumarát több dózisának bevétele esetén sem.

Linearitás

A vizsgált 120–360 mg-os dózistartományban egy vagy több dózis esetén a dimetil-fumarát-expozíció a bevett dózissal megközelítőleg arányosan emelkedik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

A variancia-analízis (ANOVA) eredményei alapján a testtömeg az expozíció ($C_{\max}$ és AUC) fő kovariánsa RRSM-ben szenvedő betegek esetében, de ez nem befolyásolta a klinikai vizsgálatban mért biztonságossági és hatásossági eredményeket.

A nem és az életkor nem volt klinikailag jelentős hatással a dimetil-fumarát farmakokinetikájára. A farmakokinetikát 65 éves vagy ennél idősebb betegeknek nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Mivel a vese a dimetil-fumarát eliminációjának másodlagos útvonala, és a bevitt dózis kevesebb mint 16%-ának eltávolításáért felel, a farmakokinetikát nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő egyéneknél.

Májkárosodás

Mivel a dimetil-fumarátot és a monometil-fumarátot észterázok metabolizálják a CYP450 rendszer részvétele nélkül, a farmakokinetikát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő egyéneknél.

Gyermekek és serdülők

A naponta kétszer alkalmazott 240 mg dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját egy kis esetszámú, nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatban, RRSM-ben szenvedő 13–17 éves betegek bevonásával értékelték ($n = 21$). A Tecfidera farmakokinetikája ezeknél a serdülőkorú betegeknek összhangban volt azzal, amit korábban felnőtt betegeknek megfigyeltek ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ mg $\times$ óra/l, ami 7,24 mg $\times$ óra/l-es napi össz AUC-nek felel meg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az alábbi Toxikológia és Reprodukcióra kifejtett toxicitás című részekben leírt mellékhatásokat nem figyelték meg klinikai vizsgálatokban, de észlelték állatoknál a klinikai expozíciós szinthez hasonló szintek esetében.

Genotoxicitás

A dimetil-fumarát és a monometil-fumarát negatív eredményt mutatott egy *in vitro* assay-sorozatban (Ames, kromoszóma-rendellenességek emlősök sejtjeiben). A dimetil-fumarát negatív eredményt mutatott a patkányokkal végzett *in vivo* micronucleus assay során.

Karcinogenitás

A dimetil-fumarát karcinogenitásával kapcsolatos vizsgálatokat maximum 2 éven keresztül folytatták egerekkel és patkányokkal. A dimetil-fumarátot szájon át adták be 25, 75, 200 és 400 mg/ttkg/nap dózisban egereknek, és 25, 50, 100 és 150 mg/ttkg/nap dózisban patkányoknak.

Egereknek a renalis tubularis carcinoma gyakorisága a napi 75 mg/ttkg dózis esetén megemelkedett, ami a javasolt emberi dózissal egyenértékű expozíciót (AUC) jelent. Patkányoknál a renalis tubularis carcinoma és a herék Leydig-sejtes adenomájának gyakorisága a napi 100 mg/ttkg dózis esetén megemelkedett, ami a javasolt emberi dózissal körülbelül 2-szer nagyobb expozíciót jelent. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberi kockázatok vonatkozásában.

A mirigyeket nem tartalmazó gyomorterület (előgyomor) laphámsejtes papillomájának és carcinomájának gyakorisága megemelkedett az egereknek a javasolt emberi dózissal egyenértékű expozíció, a patkányoknál pedig a javasolt emberi dózis alatti expozíció hatására (az AUC alapján). A rágszálók előgyomrának nincs emberi megfelelője.

Toxikológia

A dimetil-fumarát szondával, szájon át beadott szuszpenziójával (dimetil-fumarát 0,8%-os hidroxipropil-metil-cellulózban) végeztek toxicitási vizsgálatokat rágcsálókka, nyulakkal és majmokkal. A kutyákkal végzett krónikus toxicitási vizsgálatot szájon át beadott dimetil-fumarát kapszulákkal végezték.

A dimetil-fumarát ismételt szájon át történő adása után elváltozásokat figyeltek meg a vesékben az egereknél, a patkányoknál, a kutyáknál és a majmokban. Károsodásra utaló renális tubularis epithelialis regenerálódást figyeltek meg az összes fajnál. Renális tubularis hyperplasiát figyeltek meg azoknál a patkányoknál, akik egész életükben (2 éves vizsgálat) kapták a készítményt. Azoknál a kutyáknál, amelyek 11 hónapon keresztül naponta kapták szájon át a dimetil-fumarátot, a corticalis atrophia vonatkozóan számított küszöbértéket az AUC-érték alapján javasolt dózis 3-szorosánál figyelték meg. Azoknál a majmokban, amelyek 12 hónapon keresztül naponta kapták szájon át a dimetil-fumarátot, egysejtes necrosist az AUC-érték alapján javasolt dózis 2-szerese mellett figyeltek meg. Interstitialis fibrosist és corticalis atrophia az AUC-érték alapján javasolt dózisonál 6-szor nagyobb dózis mellett figyeltek meg. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberekre vonatkozóan.

Patkányoknál és kutyáknál a herékben a tubuli seminiferi csírahámjának degenerálódását figyelték meg. Ezt patkányok esetében körülbelül a javasolt dózisszinten, kutyák esetében pedig a javasolt dózis 3-szorosa (az AUC alapján) mellett figyelték meg. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberekre vonatkozóan.

Egerek és patkányok előgyomrában megfigyeltek laphámsejtes hyperplasiát és hyperkeratosist, gyulladást, valamint laphámsejtes papillomát és carcinomát a 3 hónapos vagy annál hosszabb időtartamú vizsgálatokban. Az egerek és patkányok előgyomrában nincs emberi megfelelője.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

A dimetil-fumarát hím patkányoknak, szájon át, 75, 250, és 375 mg/ttkg/nap dózisban, a párosodás előtt és alatt adva nem volt hatással a hímek termékenységre, még a legnagyobb vizsgált dózis (az AUC alapján a javasolt dózis legalább 2-szerese) esetében sem. A dimetil-fumarát nőstény patkányoknak, szájon át, 25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a párosodás előtt és alatt, valamint a vemhesség 7. napjáig adva a 14 naponkénti oestrus fázisok számának csökkenését idézte elő, és növelte a meghosszabbodott dioestrus fázisú állatok számát a legnagyobb vizsgált dózis (az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese) esetében. Azonban ezek a változások nem befolyásolták a termékenységet vagy a világra hozott életképes magzatok számát.

Patkányoknál és nyulaknál kimutatták, hogy a dimetil-fumarát átjut a placenta membránján a magzati vérkeringésbe, és a szer magzati és anyai plazmakoncentrációjának aránya 0,48–0,64 és 0,1 volt. A dimetil-fumarát egyik dózisánál sem figyeltek meg fejlődési rendellenességeket a patkányoknál vagy a nyulaknál. A vemhes patkányoknak szájon át, 25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a szervfejlődés időszakában adott dimetil-fumarát anyai mellékhatásokat okozott az AUC alapján javasolt dózis 4-szerese, valamint alacsony magzati súlyt és késleltetett csontosodást idézett elő (a metatarsusokban és a hátsó végtag phalanxaiban) az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese esetén. Az alacsonyabb magzati súlyt és a késleltetett csontosodást az anyai toxicitás (csökkent testsúly és ételfogyasztás) következményének tartották.

A vemhes nyulaknak szájon át, 25, 75, és 150 mg/ttkg/nap dózisban, a szervfejlődés alatt adott dimetil-fumarát nem volt hatással az embrió és a magzat fejlődésére, viszont az anya testsúlyának csökkenését okozta az AUC alapján javasolt dózis 7-szerese, illetve az abortálódások számának megnövekedését idézte elő az AUC alapján javasolt dózis 16-szorosa esetén.

Patkányoknak szájon át, 25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a terhesség és a szoptatás alatt adott dimetil-fumarát csökkent testsúlyt eredményezett az F1-utódoknál, valamint késleltetett szexuális érést okozott a hímnemű F1-utódoknál az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese esetén. Ez nem volt

hatással az F1-utódok termékenységre. Az utódok alacsonyabb testsúlyát az anyai toxicitás következményének tartották.

Toxicitás fiatal állatoknál

Fiatal patkányokkal végzett két toxicitási vizsgálatban a születés utáni 28. naptól a 90–93. napig (ami embereknél körülbelül 3 éves és annál idősebb kornak felel meg) naponta *per os* adagolt dimetil-fumarát alkalmazásakor a felnőtt állatoknál megfigyelthez hasonló, a vesét és az előgyomrot érintő célszervi toxicitás mutatkozott. Az első vizsgálatban a dimetil-fumarát legfeljebb 140 mg/ttkg/nap maximális dózisban (gyermekek és serdülők korlátozott mennyiségű AUC-adatai alapján a javasolt humán dózis körülbelül 4,6-szerese) történő alkalmazása nem volt hatással a fejlődésre, az idegrendszeri eredetű viselkedésre vagy a hímek és nőstények termékenységre. Hasonlóképpen, a második vizsgálatban a dimetil-fumarát fiatal hím patkányoknál legfeljebb 375 mg/ttkg/nap maximális dózisban (az ajánlott gyermekgyógyászati dózis mellett feltételezett AUC körülbelül 15-szöröse) történő alkalmazásakor nem figyeltek meg a hímek termékenységre és járulékos szerveire gyakorolt hatást. Ugyanakkor a combcsont és a lumbális csigolyák ásványi anyag-tartalmának és csontsűrűségének csökkenése nyilvánvaló volt a fiatal hím patkányoknál. Fiatal patkányoknál csont-denzitometriai eltéréseket is megfigyeltek egy másik fumársav-észter, a diroximel-fumarát *per os* alkalmazását követően, amely *in vivo* ugyanazon aktív metabolittá, a monometil-fumaráttá alakul át. A fiatal patkányoknál észlelt denzitometriai változások esetében a megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no observed adverse effect level, NOAEL) körülbelül 1,5-szerese az ajánlott gyermekgyógyászati dózis feltételezett AUC-értékének. Lehetséges, hogy a csontokat érintő hatások összefüggésben állnak az alacsonyabb testtömeggel, de egy közvetlen hatás szerepe nem zárható ki. A csontokat érintő hatások felnőtt betegek vonatkozásában korlátozott jelentőséggel bírnak. Gyermekek és serdülők vonatkozásában az eredmények jelentősége nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma (gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott mikrotabletták)

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
talkum
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát
trietil-citrát
metakrilsav-metil-metakrilát-kopolimer (1:1)
metakrilsav-etil-akrilát-kopolimer (1:1), 30%-os diszperzió
szimetikon
nátrium-lauril-szulfát
poliszorbát 80

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
brillantkék FCF (E133)
sárga vas-oxid (E172)

Kapszula felirat (fekete tinta)

sellak
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

120 mg-os gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula PVC/PE/PVDC-PVC alumínium buborékcsomagolásban.

240 mg-os gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

56 vagy 168 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula PVC/PE/PVDC-PVC alumínium buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. január 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
dimetil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolásokat tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/837/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tecfidera 120 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÁRTYA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
dimetil-fumarát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Biogen Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Reggel
Este
H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Nap szimbólum
Hold szimbólum

14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Szájon át történő alkalmazásra.

120 mg dimetil-fumarát kapszulánként.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolásokat tartsa a dobozukban.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
dimetil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

240 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
168 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolásokat tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tecfidera 240 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÁRTYA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
dimetil-fumarát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Biogen Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Reggel
Este
H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Nap szimbólum
Hold szimbólum

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
dimetil-fumarát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecfidera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tecfidera szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tecfidera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tecfidera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecfidera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Tecfidera?

A Tecfidera a **dimetil-fumarát** nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Tecfidera?

A Tecfidera a relapszáló-remittáló szklerózis multiplex (SM) kezelésére szolgál 13 éves és annál idősebb betegeknek.

Az SM a központi idegrendszert (KIR-t), annak részeként az agyat és a gerincvelőt is érintő, tartósan fennálló kóros állapot. A relapszáló-remittáló SM jellemzője az idegrendszeri tünetek ismétlődő kiújulása (relapszusok). A tünetek minden betegnél mások lehetnek, de jellemző a járás zavara, az egyensúlyérzés zavara és a látászavarok (például homályos vagy kettős látás). A relapszus végén ezek a tünetek teljesen elmúlhatnak, de néhány panasz maradandó lehet.

Hogyan hat a Tecfidera?

A Tecfidera valószínűleg úgy hat, hogy megakadályozza, hogy a szervezet védekezőrendszere károsítsa az Ön agyát és gerincvelőjét. Ez az SM későbbi rosszabbodásának késleltetését is elősegítheti.

2. Tudnivalók a Tecfidera szedése előtt

Ne szedje a Tecfidera-t

- ha **allergiás a dimetil-fumarátra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha **Ön feltételezhetően vagy igazoltan a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű, ritka agyi fertőzésben szenved.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tecfidera hatással lehet a **fehérvérsejtszámra**, a **vesére**, és a **májra**. Mielőtt elkezdené szedni a Tecfidera-t, kezelőorvosa vérvizsgálattal meg fogja állapítani a vérben levő fehérvérsejtek számát, és ellenőrizni fogja, hogy a veséje és a mája megfelelően működik-e. A kezelés folyamán kezelőorvosa bizonyos időközönként el fogja végezni ezeket a vizsgálatokat. Ha az Ön fehérvérsejtszáma csökken a kezelés alatt, kezelőorvosa megfontolhatja további vizsgálatok elvégzését vagy a kezelés leállítását.

A Tecfidera szedése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Önnek:

- súlyos **vesebetegsége** van;
- súlyos **májbetegsége** van;
- **gyomorbetegsége** vagy **bélbetegsége** van;
- súlyos **fertőzése** (például tüdőgyulladása) van.

A Tecfidera-kezelés alatt övsömör (herpesz zoster) alakulhat ki. Egyes esetekben súlyos szövődmények fordultak elő. Azonnal **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha azt gyanítja, hogy övsömör tüneteit tapasztalja.

Ha úgy gondolja, hogy SM-betegsége rosszabbodik (például gyengeség vagy látászavar lép fel), vagy ha bármilyen új tünetet tapasztal, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel ezek a PML nevű, ritka agyi fertőzés tünetei lehetnek. A PML súlyos betegség, amely súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet.

Egy ritka, de súlyos vesebetegséget, úgynevezett Fanconi-szindrómát, jelentettek egy, a pikkelysömör (egy bőrbetegség) kezelésére alkalmazott, dimetil-fumarátot és egyéb fumársav-észtereket kombinációban tartalmazó gyógyszer esetén. Ha azt tapasztalja, hogy nagyobb mennyiségű vizeletet ürít, szomjasabb vagy a szokásosnál többet iszik, izmai gyengébbnek tűnnek, csonttörést szenved, vagy csak fájdalmai vannak, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, hogy ezeket kivizsgálhassa.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható, mert ebben a korcsoportban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Tecfidera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különös tekintettel a következőkre:

- **fumársav-észtereket** (fumarátokat) tartalmazó gyógyszerek, melyek a pikkelysömör kezelésére szolgálnak;
- **a szervezet immunrendszerére ható gyógyszerek**, beleértve a **kemoterápiás gyógyszereket**, **az immunrendszert legyengítő gyógyszereket** (úgynevezett **immunszuppresszánsokat**) vagy **az SM kezelésére szolgáló más gyógyszereket**;
- **a vesére ható gyógyszerek**, beleértve bizonyos **antibiotikumokat** (melyek a fertőzések kezelésére szolgálnak), **„vízhajtókat”** (*diuretikumokat*), **bizonyos fajtájú fájdalomcsillapítókat** (például ibuprofént és más hasonló gyulladásgátlókat, valamint vénnyélkül megvásárolt gyógyszereket) és a **lítium-tartalmú** gyógyszereket is;
- Ha a Tecfidera szedése közben bizonyos fajtájú **védőoltásokat** (*élő kórokozókat tartalmazó*

vakcinákat) kap, fertőzés alakulhat ki Önnél, ezért ezt el kell kerülni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy más típusú védőoltásokat *(előlt kórokozókat tartalmazó vakcinákat)* kaphat-e.

Az alkohol hatása a Tecfidera-ra

A Tecfidera bevitelét követő egy órában nem szabad nagy mennyiségű (50 ml-nél több), magas alkoholtartalmú (több mint 30 térfogatszázalék alkoholt tartalmazó) szeszes italt, például párlatokat fogyasztani, mert az alkohol kölcsönhatásba lép ezzel a gyógyszerrel. Ez a gyomor gyulladásához *(gasztritishoz)* vezethet, különösképpen azoknál, akik egyébként is hajlamosak rá.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Korlátozott információ áll rendelkezésre a gyógyszer magzatra gyakorolt hatásairól, ha terhesség alatt alkalmazzák. Ne alkalmazza a Tecfidera-t, ha Ön terhes, kivéve, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával, és ez a gyógyszer egyértelműen szükséges az Ön számára.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Tecfidera hatóanyaga átjut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa tanácsot fog adni, hogy a szoptatást vagy a Tecfidera alkalmazását függessze fel. Ennek során felméri, hogy mekkora előnnyel jár gyermeke számára a szoptatás, és hogy Önnek mekkora előnye származik a kezelésből.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tecfidera várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tecfidera nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tecfidera-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezdő adag: Naponta kétszer 120 mg.

Ezt a kezdő adagot szedje az első 7 nap során, ezután szedje a szokásos adagot.

Szokásos adag: Naponta kétszer 240 mg.

A Tecfidera szájon át alkalmazandó.

A kapszulákat egészben nyelje le, vízzel. Ne válassza szét, ne törje össze, ne oldja fel, ne szopogassa el, illetve ne rágja össze a kapszulát, mert ez fokozhatja bizonyos mellékhatások kialakulását.

A Tecfidera-t étkezés közben vegye be – ez segíthet néhány nagyon gyakori (a 4. pontban felsorolt) mellékhatás enyhítésében.

Ha az előírtnál több Tecfidera-t vett be

Ha túl sok kapszulát vett be, **azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát**. Az alábbi, 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonló tüneteket észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a Tecfidera-t

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett vagy kihagyott adag pótlására.

Beveheti a kihagyott adagot, amennyiben legalább 4 órát hagy az adagok bevétele között. Ellenkező esetben várjon a következő tervezett adagjáig.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A Tecfidera csökkentheti a limfocitaszámot (a fehérvérsejtek egyik fajtája). Az alacsony fehérvérsejtszám miatt fokozódhat a fertőzések, köztük egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kockázata. A PML súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet. A PML 1–5 év kezelés után alakult ki, ezért kezelőorvosának a kezelés során továbbra is ellenőriznie kell az Ön fehérvérsejtszámát, és Önnek figyelnie kell a PML lent leírt lehetséges tüneteit. A PML kockázata nagyobb lehet, ha Ön korábban a szervezete immunrendszerének működését csökkentő gyógyszert szedett.

A PML tünetei hasonlóak lehetnek ahhoz, mint amiket az SM kiújulásakor tapasztal. A tünetek közé a következők tartozhatnak: a test újonnan kialakuló vagy rosszabbodó féloldali gyengesége, elesettség, a látás, a gondolkodás és az emlékezet zavarai, zavartság vagy személyiségváltozás, beszédzavar vagy kommunikációs nehézség, amelyek több napig is tarthatnak. Ezért nagyon fontos, hogy a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy SM-betegsége rosszabbodik, vagy ha bármilyen új tünetet észlel a Tecfidera-kezelés során. Továbbá, beszéljen partnerével vagy gondozójával, és tájékoztassa őket a kezeléséről. Olyan tünetek is kialakulhatnak, amelyeket lehet, hogy Ön nem vesz észre.

→ **Azonnal hívja kezelőorvosát, ha a felsorolt tünetek bármelyikét észleli.**

Súlyos allergiás reakciók

A súlyos allergiás reakciók gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg (nem ismert).

Az arc vagy a test bőrének kipirosodása egy nagyon gyakori mellékhatás. Súlyos allergiás reakciót (*anafilaxia*) jelezhet azonban, ha a kipirulást vörös bőrkivetés vagy csalánkiütés megjelenése kíséri, és az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- az arc, az ajak, a száj vagy a nyelv duzzanata (*angioödéma*);
- zihálás, légzési nehézség vagy légszomj (*diszpnoé, hipoxia*);
- szédülés vagy eszméletvesztés (*hipotenzió*).

→ **Hagyja abba a Tecfidera alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz.**

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből legalább 1 beteget érinthet)

- az arc vagy a test kipirosodása, melegség illetve forróság érzése, vagy égő érzés vagy viszketés;
- hasmenés;
- hányinger;
- hasi vagy gyomortáji fájdalom.

→ **Ha étkezés közben veszi be a gyógyszerét**, az enyhítheti a fenti mellékhatásokat.

A ketonoknak nevezett, a szervezet által természetes úton előállított anyagok nagyon gyakran megjelennek a Tecfidera-val kezelt betegek vizeletében.

Beszéljen kezelőorvosával arról, hogyan kezelje ezeket a mellékhatásokat. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját. Ne csökkentse az adagját, hacsak kezelőorvosa nem utasítja erre.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a belek hámrétegének gyulladása (*gasztroenteritisz*);
- hányás;
- emésztési zavar (*diszpepszia*);
- a gyomornyálkahártya gyulladása (*gasztritisz*);
- emésztőrendszeri zavar;
- égő érzés;
- hőhullám, melegségérzet;
- bőrvizketés (*pruritusz*);
- bőrkiütés;
- rózsaszín vagy piros foltok a bőrön (*eritéma*);
- hajhullás (*alopécia*).

Mellékhatások, melyek a vérvizsgálatok vagy vizeletvizsgálatok eredményeiben jelentkezhetnek

- alacsony fehérvérsejtszám a vérben (*limfopénia, leukopénia*). A fehérvérsejtek számának csökkenése azt jelentheti, hogy a szervezete kevésbé tudja leküzdeni a fertőzéseket. Ha súlyos fertőzése, például tüdőgyulladása van, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- fehérje (*albumin*) a vizeletben;
- a májenzimek (GPT [ALAT], GOT [ASAT]) szintjének megemelkedése a vérben.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók (*túlérzékenység*);
- a vérlemezék számának csökkenése.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- májgyulladás és a májenzimszintek emelkedése (*glutamát-piruvát-transzamináz, más néven alanin-aminotranszferáz vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz, más néven aszpartát-aminotranszferáz a bilirubinnal együtt*).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- övsömör (*herpesz zoster*) a következő tünetekkel: hólyagok, égő, viszkető érzés vagy fájdalom a bőrön, jellemzően a felsőtest vagy az arc egyik oldalán, valamint egyéb tünetek, például a fertőzés korai szakaszában a láz és a gyengeség, amelyet zsibbadás, viszketés vagy erős fájdalommal járó vörös foltok megjelenése követ;
- orrfolyás.

Gyermekek és serdülők (13 évesek vagy annál idősebbek)

A fent felsorolt mellékhatások gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak.

Néhány mellékhatás gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban fordult elő, mint felnőtteknél, például fejfájás, hasi vagy gyomortáji fájdalom, hányás, torokfájás, köhögés és fájdalmas menstruáció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tecfidera-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolásokat tartsa a dobozukban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mi tartalmaz a Tecfidera?

A készítmény hatóanyaga a dimetil-fumarát.

Tecfidera 120 mg: 120 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

Tecfidera 240 mg: 240 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, talkum, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, trietil-citrát, metakrilsav-metil-metakrilát kopolimer (1:1), metakrilsav-etil-akrilát kopolimer (1:1) 30%-os diszperzió, szimetikon, nátrium-lauril-szulfát, poliszorbát 80, zselatin, titán-dioxid (E171), brillantkék FCF (E133), sárga vas-oxid (E172), sellak, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Tecfidera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tecfidera 120 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszulák

Zöldek és fehérek, és „BG-12 120 mg” felirat van rájuk nyomtatva. 14 db kapszulát tartalmazó csomagolásban kaphatók.

Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszulák

Zöldek és „BG-12 240 mg” felirat van rájuk nyomtatva. 56 vagy 168 db kapszulát tartalmazó csomagolásban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

България

ЕВΟΦΑΡΜΑ ΕΟΟΔ
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

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

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.