

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*).

Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Zaļas un baltas zarnās šķīstošās 0 izmēra cietās kapsulas, kas satur mikrotabletes un kam ir uzdruka "BG-12 120 mg".

Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Zaļas zarnās šķīstošās 0 izmēra cietās kapsulas, kas satur mikrotabletes un kam ir uzdruka "BG-12 240 mg".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tecfidera ir paredzēts recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes (RRMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un pediatrikiem pacientiem vecumā no 13 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārsta, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā, uzraudzībā.

Devas

Sākuma deva ir 120 mg divas reizes dienā. Pēc 7 dienām deva jāpalielina līdz ieteicamajai uzturošajai devai 240 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacients izlaiž devas lietošanu, dubulta deva nav jālieto. Izlaisto devu pacients drīkst lietot tikai tad, ja starplaiks starp devu lietošanas reizēm ir 4 stundas. Ja tā nav, tad pacientam jānogaida līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Īslaicīga devas samazināšana līdz 120 mg divas reizes dienā var samazināt pietvīkuma un kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību rašanos. Mēneša laikā jāatsāk lietot ieteicamo uzturošo devu 240 mg divas reizes dienā.

Tecfidera jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem var rasties pietvīkums vai kuņģa-zarnu trakta nevēlamas blakusparādības, Tecfidera lietošana kopā ar uzturu var uzlabot zāļu panesamību (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Tecfidera klīniskajos pētījumos iedarbība 55 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija ierobežota, un šajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai viņiem atbildes reakcija ir citāda nekā jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz aktīvās vielas darbības mehānismu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana teorētiski nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tecfidera nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas pētījumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Devas pieaugušiem pacientiem un pediātriskiem pacientiem no 13 gadu vecuma ir vienādas.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem ir ierobežoti. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Tecfidera drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 10 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela. Kapsulu vai tās saturu nedrīkst sasmalcināt, dalīt, šķīdināt, sūkāt vai košļāt, jo zarnās šķīstošais mikrotablešu apvalks novērs kairinošo iedarbību uz kuņģa-zarnu traktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aizdomas par vai apstiprināta progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asins/laboratoriskās analīzes

Nieru darbība

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, ir novērotas nieru laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo izmaiņu klīniskā ietekme nav zināma. Nieru darbību ieteicams novērtēt (piemēram, nosakot kreatinīna koncentrāciju, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un veicot urīna analīzi) pirms ārstēšanas uzsākšanas, pēc 3 un 6 ārstēšanas mēnešiem un turpmāk ik pēc 6 – 12 mēnešiem, un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Aknu darbība

Ārstēšanas ar dimetilfumarātu rezultātā ir iespējams zāļu izraisīts aknu bojājums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ($\geq 2 \times$ pārsniedz NAR). Tas var sākties pēc dažām dienām, dažām nedēļām vai vēlāk. Pēc terapijas pārtraukšanas ir novērota nevēlamo blakusparādību izzušana.

Aminotransferāžu (piemēram, alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT)) līmeni serumā un kopējā bilirubīna līmeni ir ieteicams novērtēt pirms terapijas uzsākšanas un terapijas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Limfocīti

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tecfidera, var rasties limfopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tecfidera jānosaka pilna asins aina, tai skaitā limfocītu skaits asinīs.

Ja noteiktais limfocītu skaits ir mazāks par normas robežu, rūpīgi jāizvērtē iespējamie iemesli, pirms tiek uzsākta ārstēšana. Dimetilfumarāts nav pētīts pacientiem, kuriem jau pirms ārstēšanas ir mazs limfocītu skaits un, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas pilna asins aina, tai skaitā limfocītu skaits asinīs, jānosaka ik pēc 3 mēnešiem.

Paaugstināta PML riska dēļ, ārstējot pacientus ar limfopēniju, ieteicams ievērot īpašu piesardzību, ņemot vērā tālāk norādīto:

- pacientiem ar ilgstošu smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas turpinās ilgāk nekā 6 mēnešus, ārstēšana ir jāpārtrauc;
- pacientiem, kuriem ilgāk nekā 6 mēnešus ir stabili mēreni samazināts absolūtais limfocītu skaits no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$, ir atkārtoti jāizvērtē ārstēšanas ar Tecfidera ieguvuma/riska līdzsvars;
- pacientiem, kuriem limfocītu skaits ir mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal, LLN*) pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsaucē diapazona, ieteicams regulāri kontrolēt absolūto limfocītu skaitu. Jāņem vērā papildu faktori, kas var vēl vairāk paaugstināt individuālo PML risku (skatīt tālāk sadaļu par PML).

Limfocītu skaits ir regulāri jāpārbauda, līdz atlabšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc atlabšanas, kā arī, ja nav pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas, lēmums par to, vai pēc pārtraukšanas atsākt ārstēšanu ar Tecfidera, jāpieņem atbilstoši klīniskajam izvērtējumam.

Magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tecfidera kā atsaucēi ir jābūt pieejamam sākotnējam MRI (parasti 3 mēnešu laikā). Turpmāku MRI nepieciešamība jāapsver saskaņā ar valsts un vietējiem ieteikumiem. Pacientiem ar aizdomām par paaugstinātu PML risku, var apsvērt MRI nozīmēšanu pastiprinātas novērošanas ietvaros. Ja pastāv klīniskas aizdomas par PML, MRI jāveic nekavējoties, lai noteiktu diagnozi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar Tecfidera, ir ziņots par PML (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John-Cunningham virus* — JCV) un kas var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti.

Lietojot dimetilfumarātu kopā ar citām fumarātiem saturošām zālēm, PML radās, ja pacientam bija limfopēnija (limfocītu skaits mazāks par normas apakšējo robežu (LLN)). Ilgstoša vidēji smaga vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku Tecfidera lietošanas gadījumā, tomēr pacientiem ar vieglu limfopēniju risku nevar izslēgt.

Ja pacientam ir limfopēnija, paaugstinātu PML risku var veicināt šādi papildu faktori:

- Tecfidera lietošanas ilgums. PML gadījumi radās pēc aptuveni 1 – 5 gadiem ilgas ārstēšanas, lai gan precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma);
- imūnajai aizsardzībai svarīgo CD4+ un it īpaši CD8+ T šūnu skaita būtiska samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu);

- iepriekšēja imunitāti imūnsupresīva vai imūnmodulējoša ārstēšana (skatīt tālāk).

Ārstiem ir jāizmeklē pacienti, lai noteiktu, vai simptomi liecina par neiroloģisku disfunkciju, un, ja tie par to liecina, vai tie ir tipiski MS simptomi un vai var liecināt par PML.

Tiklīdz parādās pirmā pazīme vai simptoms, kas liecina par PML, Tecfidera lietošana ir jāpārtrauc un ir jāveic atbilstoši diagnostiski izvērtējumi, tai skaitā JCV DNS noteikšana cerebrospīnālajā šķidrumā (CSS), izmantojot kvantitatīvas polimerāzes ķēdes reakcijas (PQR) metodi. PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam. Tipiskie ar PML saistītie simptomi ir daudzveidīgi, attīstās vairāku dienu līdz nedēļu laikā un ir progresējošs nespēks vienā ķermeņa pusē vai ekstremitāšu neveiklums, redzes traucējumi un domāšanas, atmiņas un orientācijas izmaiņas, kas izraisa apjukumu un personības izmaiņas. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība simptomiem, kas liecina par PML un kurus pacients var neievērot. Pacienti arī jānorāda, ka viņiem jāinformē partneris vai aprūpētājs par savu ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neievēro.

PML var rasties tikai JCV infekcijas klātbūtnē. Jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz JCV antivielu noteikšanas serumā precizitāti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu, nav pētīta. Jāņem vērā arī tas, ka negatīvs JCV antivielu testa rezultāts (ja limfocītu skaits ir normāls) neizslēdz turpmākas JCV infekcijas iespēju.

Ja pacientam attīstās PML, Tecfidera lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pirms ārstēšanas ar imunitāti nomācošām vai imūnmodulējošām zālēm

Nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Tecfidera efektivitāti un drošumu, pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz Tecfidera. Ir iespējama iepriekšējās imūnsupresīvas terapijas ietekme uz PML attīstību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu.

Par PML gadījumiem ir ziņots pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar natalizumabu, kam PML rašanās ir pierādīts risks. Ārstiem jāņem vērā, ka PML gadījumi, kas rodas neilgi pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas, var nebūt saistīti ar limfopēniju.

Turklāt vairums apstiprināto ar Tecfidera saistīto PML gadījumu radās pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši imūnmodulējošu terapiju.

Pacientiem pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz Tecfidera, jāņem vērā šo citu zāļu eliminācijas pusperiods un iedarbības veids, lai neradītu papildu ietekmi uz imunitāti un vienlaikus samazinātu MS recidīva risku. Pirms Tecfidera lietošanas un regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt pilnu asins ainu (skatīt iepriekš apakšpunktu "Asins/laboratoriskās analīzes").

Smagi nieru vai aknu darbības traucējumi

Tecfidera nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smaga aktīva kuņģa-zarnu trakta slimība

Tecfidera nav pētīts pacientiem ar smagu aktīvu kuņģa-zarnu trakta slimību, tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Pietvīkums

Klīniskajos pētījumos 34% ar Tecfidera ārstētiem pacientiem radās pietvīkums. Vairākumam pacientu, kuriem radās pietvīkums, tas bija viegls vai vidēji smags. Dati no pētījumiem, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Īss ārstēšanas kurss ar 75 mg acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka var būt lietderīgs

pacienti, kuriem pietvīkums ir nepanesams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Divos pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem zāļu lietošanas periodā samazinājās pietvīkuma sastopamība un smaguma pakāpe.

Klīniskajos pētījumos 3 no 2560 ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās smagi pietvīkuma simptomi, kas, iespējams, bija paaugstinātas jutības vai anafilaktoīdas reakcijas. Šīs nevēlamās blakusparādības nebija dzīvībai bīstamas, taču to dēļ bija nepieciešama hospitalizācija. Ārsti, kas ordinē zāles, un pacienti ir jābrīdina par šādu iespējamību smagas pietvīkuma reakcijas gadījumā (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem pēc Tecfidera lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomi var ietvert elpas trūkumu, hipoksiju, hipotensiju, angioedēmu, izsitumus vai nātreni. Dimetilfumarāta izraisītas anafilakses mehānisms nav zināms. Parasti šādas reakcijas attīstās pēc pirmās devas lietošanas, taču tās var attīstīties arī jebkurā brīdī ārstēšanas kursa laikā un var būt smagas un dzīvībai bīstamas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja viņiem rodas anafilakses pazīmes vai simptomi, viņiem jāpārtrauc Tecfidera lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstēšanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

3. fāzes placebo kontrolētos pētījumos infekciju (60%, salīdzinot ar 58%) un nopietnu infekciju (2%, salīdzinot ar 2%) sastopamība attiecīgi ar Tecfidera un placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga. Tomēr Tecfidera imūnmodulējošo īpašību dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu), ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver ārstēšanas ar Tecfidera pārtraukšana un pirms terapijas atkārtotas atsākšanas ir jāpārvērtē ārstēšanas ieguvuma un riska attiecība. Pacientiem, kuri lieto Tecfidera, jāsniedz norādījumi, ka par infekciju simptomiem ir jāziņo ārstam. Pacienti ar nopietnām infekcijām nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar Tecfidera, kamēr infekcija(-as) nav izzudusi(-šas).

Pacientiem ar limfocītu skaitu $< 0,8 \times 10^9/l$ vai $< 0,5 \times 10^9/l$ netika novērota nopietnu infekciju sastopamības palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšana tiek turpināta, neskatoties uz vidēji smagu līdz smagu un ilgstošu limfopēniju, nevar izslēgt oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā PML, risku (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu par PML).

Herpes zoster infekcija

Saistībā ar Tecfidera lietošanu ir ziņots par *herpes zoster* infekcijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums gadījumu nebija smagi, tomēr ir ziņots par smagiem gadījumiem, tai skaitā par diseminētu *herpes zoster*, oftalmoloģisku *herpes zoster*, *herpes zoster oticus*, neiroloģisku *herpes zoster* infekciju, kā arī par *herpes zoster* meningoencefalītu un *herpes zoster* meningomielītu. Šīs nevēlamās blakusparādības var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas kursa laikā. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas *herpes zoster* infekcijas pazīmes un simptomi, īpaši tad, ja tiek ziņots par vienlaicīgu limfocitopēniju. Ja rodas *herpes zoster* infekcija, jānodrošina atbilstoša *herpes zoster* infekcijas ārstēšana. Jāapsver terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem ir smaga infekcija, līdz tā ir izzudusi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzsākšana

Lai samazinātu pietvīkuma rašanos un nevēlamu blakusparādību attīstību kuņģa-zarnu traktā, ārstēšana jāuzsāk pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fankoni sindroms

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, ir ziņots par Fankoni sindroma gadījumiem. Ir svarīgi agrīni diagnosticēt Fankoni sindromu un pārtraukt dimetilfumarāta terapiju, lai novērstu nieru darbības traucējumu un osteomalācijas rašanos, jo sindroms parasti ir atgriezenisks. Vissvarīgākās pazīmes ir proteinūrija, glikozūrija (ar normālu cukura

līmeni asinīs), hiperaminoacidūrija un fosfatūrija (var būt vienlaicīgi ar hipofosfatēmiju). Slimības progresēšana var ietvert tāds simptomus kā poliūrija, polidipsija un proksimālo muskuļu vājums. Retos gadījumos var rasties hipofosfatēmiska osteomalācija ar nelokalizētām kaulu sāpēm, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā un stresa lūzumiem. Jāņem vērā, ka Fankoni sindroms var rasties bez paaugstināta kreatinīna līmeņa vai zema glomerulārās filtrācijas ātruma rādītājiem. Neskaidru simptomu gadījumā jāapsver Fankoni sindroma iespējamība un jānozīmē attiecīgie izmeklējumi.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju, imūnsupresīva vai kortikosteroīdu terapija

Tecfidera nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju vai imūnsupresīvām zālēm, tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos recidīva ārstēšanai vienlaicīgi izmantojot īsu intravenozi ievadītu kortikosteroīdu kursu, tas nebija saistīts ar klīniski nozīmīgu infekcijas riska paaugstināšanos.

Vakcīnas

Tecfidera lietošanas laikā var apsvērt nedzīvu vakcīnu vienlaicīgu ievadīšanu saskaņā ar valstī noteikto vakcinācijas kalendāru. Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistīts kopumā 71 pacients ar RRMS, pacientiem, kuri lietoja Tecfidera 240 mg divas reizes dienā vismaz 6 mēnešus (n = 38) vai nepegilētu interferonu vismaz 3 mēnešus (n = 33), izveidojās salīdzināma imūnās atbildes reakcija (definēta kā titra palielināšanās ≥ 2 reizes, salīdzinot titru pirms un pēc vakcinācijas) pret stingumkrampju toksoīdu (sensibilizējošs antigēns) un meningokoku C grupas polisaharīdu konjugētu vakcīnu (neoantigēns), turpretim imūnā atbildes reakcija pret dažādiem 23-valentas pneimokoku polisaharīdu nekonjugētas vakcīnas (no T šūnām neatkarīgs antigēns) serotipiem atšķīrās abās ārstēšanas grupās. Pozitīvu imūno atbildes reakciju (definēta kā antivielu titra palielināšanās ≥ 4 reizes) pret trijām vakcīnām sasniedza mazāk pacientu abās ārstēšanas grupās. Nelielā atbildes reakcijā skaitliska atšķirība pret stingumkrampju toksoīdu un pneimokoku polisaharīdu 3. serotipu bija par labu nepegilētam interferonam.

Klīniskie dati par dzīvu, novājinātu vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto Tecfidera, nav pieejami. Dzīvās vakcīnas var paaugstināt klīniskās infekcijas risku, tāpēc tās nedrīkst ievadīt pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tecfidera, ja vien atsevišķos gadījumos šis potenciālais risks neatsver indivīda nevakcinēšanas risku.

Citi fumārskābes atvasinājumi

Ārstēšanas ar Tecfidera laikā jāizvairās no citu fumārskābes atvasinājumu (lokālas vai sistēmiskas) lietošanas.

Cilvēka organismā dimetilfumarātu pirms tā nokļūšanas sistēmiskā asinsritē plaši metabolizē esterāzes, pēc tam metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. *In vitro* CYP inhibīcijas un indukcijas pētījumos, p-glikoproteīna pētījumā vai pētījumos par dimetilfumarāta un monometilfumarāta (dimetilfumarāta primārā metabolīta) saistīšanos ar olbaltumvielām iespējamu zāļu mijiedarbības risku neatklāja.

Citu vielu ietekme uz dimetilfumarātu

Pacientiem ar multiplo sklerozi bieži lietotu zāļu — intramuskulāras beta-1a interferona un glatiramera acetāta injekcijas — iespējamo mijiedarbību ar dimetilfumarātu pārbaudīja klīniski, un tās nemainīja dimetilfumarāta farmakokinētiskās īpašības.

Pētījumos, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, iegūtie pierādījumi liecina, ka ar Tecfidera saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Divos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 325 mg (vai līdzvērtīgu devu) acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka 30 minūtes pirms Tecfidera attiecīgi 4 dienas vai 4 nedēļas, Tecfidera farmakokinētikas profils nemainījās. Pirms acetilsalicilskābes un Tecfidera vienlaicīgas lietošanas pacientiem ar RRMS ir jāizvērtē ar acetilsalicilskābes terapiju saistītie iespējamie riski. Ilgstoša (> 4 nedēļas), nepārtraukta acetilsalicilskābes lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, diurētiskiem līdzekļiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai litiju) pacientiem, kuri lieto Tecfidera, var palielināt nevēlamas ietekmes uz nierēm (piemēram, proteinūrijas; skatīt 4.8. apakšpunktu) iespējamību (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu “Asins/laboratoriskās analīzes”).

Mērens alkohola patēriņš neietekmēja dimetilfumarāta iedarbību un nebija saistīts ar nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos. No stipro (vairāk nekā 30% alkohola tilpumā) alkoholisko dzērienu patēriņa lielā apjomā ir jāizvairās stundu pēc Tecfidera lietošanas, jo alkohols var palielināt kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību biežumu.

Dimetilfumarāta ietekme uz citām vielām

In vitro CYP indukcijas pētījumos netika pierādīta Tecfidera un perorālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbība. Pētījumā *in vivo* Tecfidera un perorāla kontracepcijas līdzekļa (norgestimāta un etinilestradiola) vienlaicīga lietošana neizraisīja nekādas būtiskas perorālā kontracepcijas līdzekļa iedarbības izmaiņas. Mijiedarbības pētījumi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progesterogēnus, nav veikti, tomēr Tecfidera ietekme uz to iedarbību nav gaidāma.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pamatojoties uz grūtniecības reģistru un spontāniem ziņojumiem pēcreģistrācijas periodā, ir pieejami dati par vidēju skaitu (no 300 līdz 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā. Tecfidera grūtniecības reģistrā tika dokumentēti prospektīvi iegūti dati par 289 grūtniecības iznākumiem pacientēm ar MS, kuras bija pakļautas dimetilfumarāta iedarbībai. Dimetilfumarāta iedarbības ilguma mediāna bija 4,6 gestācijas nedēļas ar ierobežotu iedarbību pēc sestās gestācijas nedēļas (44 grūtniecības iznākumi). Dimetilfumarāta iedarbība tik agrīnā grūtniecības posmā nebija saistīta ar malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Risks, kas saistīts ar ilgāku dimetilfumarāta iedarbību vai iedarbību vēlākos grūtniecības posmos, nav zināms.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Tecfidera lietošanas grūtniecības laikā. Tecfidera grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams un ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dimetilfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Tecfidera lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un ārstēšanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Datu par dimetilfumarāta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Preklīnisko pētījumu dati neliecina, ka dimetilfumarāts būtu saistīts ar paaugstinātu fertilitātes pavājināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tecfidera neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir pietvīkums (35%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (t.i., caureja (14%), slikta dūša (12%), sāpes vēderā (10%), sāpes vēdera augšdaļā (10%)). Pietvīkuma un kuņģa un zarnu trakta reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērotas pietvīkuma un kuņģa un zarnu trakta reakcijas, tās var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar Tecfidera. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, ir pietvīkums (3%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (4%).

2. un 3. fāzes placebo kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos Tecfidera saņēma kopumā 2513 pacienti laika periodā līdz 12 gadiem; kopējā iedarbība ir līdzvērtīga 11 318 personogadiem. Kopumā 1169 pacienti saņēma ārstēšanu ar Tecfidera vismaz 5 gadus, un 426 pacienti saņēma ārstēšanu ar Tecfidera vismaz 10 gadus. Nekontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze atbilst pieredzei, kas iegūta placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem ir norādītas tālāk tabulā.

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, izmantojot MedDRA ieteiktos terminus. Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir izteikta atbilstoši šādām grupām:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
- ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Infekcijas un infestācijas	Gastroenterīts	Bieži
	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)	Nav zināms
	<i>Herpes zoster</i>	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija	Bieži
	Leikopēnija	Bieži
	Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilakse	Nav zināms
	Aizdusa	Nav zināms
	Hipoksija	Nav zināms
	Hipotensija	Nav zināms
	Angioedēma	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Dedzināšanas sajūta	Bieži

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Ļoti bieži
	Karstuma viļņi	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rinoreja	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Dispepsija	Bieži
	Gastrīts	Bieži
	Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis	Bieži
	Zāļu izraisīts aknu bojājums	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži
	Izsitumi	Bieži
	Eritēma	Bieži
	Alopēcija	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Karstuma sajūta	Bieži
Izmeklējumi	Ketonvielas urīnā	Ļoti bieži
	Albumīns urīnā	Bieži
	Samazināts leukocītu skaits	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pietvīkums

Placebo kontrolētos pētījumos pietvīkuma (34%, salīdzinot ar 4%) un karstuma viļņu (7%, salīdzinot ar 2%) sastopamība ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Pietvīkumu parasti apraksta kā pietvīkumu vai karstuma viļņus, bet tas var ietvert arī citus traucējumus (piemēram, siltuma sajūtu, apsārtumu, niezi un dedzināšanas sajūtu). Pietvīkuma reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērots pietvīkums, tas var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar Tecfidera. Pacientiem, kuriem radās pietvīkums, tas lielākoties bija viegls vai vidēji smags. Kopumā 3% ar Tecfidera ārstēto pacientu pārtrauca šo zāļu lietošanu pietvīkuma dēļ. Smagu pietvīkumu, kas var izpausties ar ģeneralizētu eritēmu, izsitumiem un/vai niezi, novēroja mazāk nekā 1% ar Tecfidera ārstēto pacientu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības

Kuņģa un zarnu trakta traucējumu (piemēram, caureja [14%, salīdzinot ar 10%], slikta dūša [12%, salīdzinot ar 9%], sāpes vēdera augšdaļā [10%, salīdzinot ar 6%], sāpes vēderā [9%, salīdzinot ar 4%], vemšana [8%, salīdzinot ar 5%] un dispepsija [5%, salīdzinot ar 3%]) sastopamība ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Kuņģa un zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām bija tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī),

un pacientiem, kuriem novēroja kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus, tie var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar Tecfidera. Vairumam pacientu, kuriem radās kuņģa un zarnu trakta traucējumi, tie bija viegli vai vidēji smagi. Četri procenti (4%) ar Tecfidera ārstēto pacientu tā lietošanu pārtrauca kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ. Smagu kuņģa un zarnu trakta traucējumu, tai skaitā gastroenterīta un gastrīta, sastopamība ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija 1% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pamatojoties uz placebo kontrolētos pētījumos iegūtajiem datiem, lielākajai daļai pacientu bija paaugstināts transamināžu līmenis, kas < 3 reizes pārsniedza NAR. Paaugstināta aknu transamināžu līmeņa lielāku sastopamību ar Tecfidera ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja galvenokārt pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR novēroja attiecīgi 5% un 2% ar placebo ārstēto pacientu un 6% un 2% ar Tecfidera ārstēto pacientu. Zāļu lietošanu paaugstināta aknu transamināžu līmeņa dēļ pārtrauca < 1% pacientu, un šis rādītājs bija līdzīgs ar Tecfidera un ar placebo ārstēto pacientu vidū. Transamināžu līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR nenovēroja placebo kontrolētos pētījumos.

Pēc reģistrācijas periodā pēc Tecfidera lietošanas ir ziņots par aknu enzīmu līmeņa un zāļu izraisītu aknu bojājumu gadījumiem (transamināžu līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR), kas izzuda pēc terapijas pārtraukšanas.

Limfopēnija

Placebo kontrolētos pētījumos lielākajai daļai pacientu (> 98%) limfocītu skaits pirms ārstēšanas uzsākšanas bija normāls. Uzsākot ārstēšanu ar Tecfidera, vidējais limfocītu skaits pirmā gada laikā samazinājās, pēc tam sasniedzot plato. Limfocītu skaits vidēji samazinājās par aptuveni 30% no sākotnējā stāvokļa rādītāja. Limfocītu skaita vidējā vērtība un mediāna saglabājās normas robežās. Limfocītu skaitu < $0,5 \times 10^9/l$ novēroja < 1% ar placebo ārstēto pacientu un 6% ar Tecfidera ārstēto pacientu. Limfocītu skaitu < $0,2 \times 10^9/l$ novēroja vienam ar Tecfidera ārstētam pacientam, bet nevienam ar placebo ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos (gan kontrolētos, gan nekontrolētos) 41% ar Tecfidera ārstētu pacientu bija limfopēnija (šajos pētījumos definēta kā < $0,91 \times 10^9/l$). Viegla limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,8 \times 10^9/l$ līdz < $0,91 \times 10^9/l$) tika novērota 28% pacientu; vidēji limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz < $0,8 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 11% pacientu; smaga limfopēnija (limfocītu skaits < $0,5 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 2% pacientu. Pacientu ar smagu limfopēniju grupā limfocītu skaits, turpinot terapiju, vairumā gadījumu saglabājās < $0,5 \times 10^9/l$.

Turklāt nekontrolētā, prospektīvā pēcreģistrācijas pētījumā Tecfidera terapijas 48. nedēļā (n = 185) CD4+ T šūnu skaits bija vidēji samazinājies (no $\geq 0,2 \times 10^9/l$ līdz < $0,4 \times 10^9/l$) vai būtiski samazinājies (< $0,2 \times 10^9/l$) attiecīgi līdz 37% vai 6% pacientu, savukārt CD8+ T šūnu skaits samazinājās biežāk – < $0,2 \times 10^9/l$ līdz 59% pacientu un < $0,1 \times 10^9/l$ līdz 25% pacientu. Kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca Tecfidera terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal* – LLN), tika novēroti, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Saistībā ar Tecfidera lietošanu ir ziņots par inficēšanās gadījumiem ar Džona Kaningema vīrusu (*John-Cunningham virus, JCV*), kas izraisa PML (skatīt 4.4. apakšpunktu). PML var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. Vienā no klīniskajiem pētījumiem 1 pacientam, kuram ilgstoši bija smaga limfopēnija (3,5 gadu periodā limfocītu skaits pārsvarā bija < $0,5 \times 10^9/l$) un kurš lietoja Tecfidera, attīstījās PML ar letālu iznākumu. Pēcreģistrācijas periodā PML radās arī vidēji smagas un vieglas

limfopēnijas gadījumā ($> 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$, kas definēts pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona).

Vairākos PML gadījumos, PML diagnosticēšanas laikā nosakot T šūnu apakškopas, tika konstatēts, ka $CD8+$ T šūnu skaits samazinājies līdz $< 0,1 \times 10^9/l$, savukārt $CD4+$ T šūnu skaita samazināšanās bija dažāda (robežās no $< 0,05$ līdz $0,5 \times 10^9/l$) un precīzāk korelēja ar limfopēnijas vispārējo smaguma pakāpi (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$). Attiecīgi šiem pacientiem bija palielinājusies $CD4+/CD8+$ attiecība.

Ilgstoša vidēji smaga vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku Tecfidera lietošanas gadījumā. Tomēr PML radās arī pacientiem ar vieglu limfopēniju. Turklāt pēcreģistrācijas periodā vairums PML gadījumu radās > 50 gadus veciem pacientiem.

Herpes zoster infekcijas

Saistībā ar Tecfidera lietošanu ir saņemti ziņojumi par *herpes zoster* infekciju. Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā, kurā ārstēja 1736 MS pacientus, aptuveni 5% pacientu radās viens vai vairāki *herpes zoster* infekcijas gadījumi, no kuriem 42% bija viegli, 55% bija vidēji smagi un 3% bija smagi. Laiks līdz sākumam pēc pirmās Tecfidera devas bija aptuveni no 3 mēnešiem līdz 10 gadiem. Četriem pacientiem bija nopietni notikumi, visos gadījumos novēroja atlabšanu. Vairumam pētāmo personu, tai skaitā tām, kurām bija smaga *herpes zoster* infekcija, limfocītu skaits pārsniedza normas apakšējo robežu. Vairumam pētāmo personu, kurām tā brīža limfocītu skaits bija mazāks par LLN, limfopēnija tika novērtēta kā vidēji smaga vai smaga. Pēcreģistrācijas periodā vairums *herpes zoster* infekcijas gadījumu nebija smagi, un tie tika izārstēti. Pēc zāļu reģistrācijas iegūti ierobežoti dati par absolūto limfocītu skaitu (ALS) pacientiem ar *herpes zoster* infekciju. Taču ziņojumos ir norādīts, ka vairumam pacientu bija vidēji smaga (no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$) vai smaga (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $0,2 \times 10^9/l$) limfopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko izmeklējumu novirzes

Placebo kontrolētos pētījumos ketonvielu līmenis urīnā (1+ vai augstāks) ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija biežāk (45%) nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (10%). Klīniskajos pētījumos nevēlamas klīniskās sekas nenovēroja.

Ar Tecfidera ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, 1,25-dihidroksivitamīna D līmenis pazeminājās (procentuālā samazinājuma mediāna pēc diviem gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 25% un 15%), bet parathormona (PTH) līmenis ar Tecfidera ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, paaugstinājās (procentuālā pieauguma mediāna pēc diviem gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 29% un 15%). Abu rādītāju vidējās vērtības saglabājās normas diapazonā.

Pārejoša eozinofilo leikocītu vidējā skaita palielināšanās tika novērota pirmajos 2 terapijas mēnešos.

Pediātriskā populācija

96 nedēļu ilgā, atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pediātriskie pacienti ar RRMS ($n = 7$ vecumā no 10 līdz mazāk nekā 13 gadiem un $n = 71$ vecumā no 13 līdz mazāk nekā 18 gadiem) tika ārstēti ar 120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā. Drošuma profils pediātriskiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem.

Pediātrisko pacientu klīniskā pētījuma plānojums atšķīrās no placebo kontrolēto pieaugušo klīnisko pētījumu plānojuma. Tāpēc nevar izslēgt to, ka pediātrisko pacientu populācijas blakusparādību skaita atšķirības no pieaugušo pacientu populācijas ir ietekmējis klīniskā pētījuma plānojums. Pediātriskajā populācijā biežāk ($\geq 10\%$) nekā pieaugušo populācijā tika ziņots par kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem, kā arī elpošanas sistēmas traucējumiem, krūšu kurvja un videnes slimībām, un tādām

blakusparādībām kā galvassāpes un dismenoreja. Šīs nevēlamās blakusparādības pediatriiskajiem pacientiem tika ziņotas ar šādu procentuālo īpatsvaru:

- par galvassāpēm ziņoja 28% pacientu, kuri ārstēti ar Tecfidera, salīdzinot ar 36% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu;
- par kuņģa un zarnu trakta traucējumiem ziņoja 74% pacientu, kuri ārstēti ar Tecfidera, salīdzinot ar 31% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu. No tiem, par sāpēm vēderā un vemšanu visbiežāk ziņoja Tecfidera grupā;
- par elpošanas sistēmas traucējumiem, krūšu kurvja un videnes slimībām ziņoja 32% pacientu, kuri ārstēti ar Tecfidera, salīdzinot ar 11% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu. No tiem, par sāpēm mutes dobumā un rīklē, kā arī par klepu visbiežāk ziņoja Tecfidera grupā;
- par dismenoreju ziņoja 17% pacientu, kuri ārstēti ar Tecfidera, salīdzinot ar 7% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu.

Nelielā, 24 nedēļu ilgā, atklātā, nekontrolētā pētījumā pediatriiskiem pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem (120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā; n = 22), kam sekoja 96 nedēļu ilgs pagarinājuma pētījums (240 mg divas reizes dienā; n = 20), drošuma profils pediatriiskiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par Tecfidera pārdozēšanas gadījumiem. Šajos gadījumos aprakstītie simptomi atbilda Tecfidera zināmajam drošuma profilam. Terapeitiskas iejaukšanās, lai veicinātu dimetilfumarāta elimināciju, nav zināmas, tāpat nav arī zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzsākt simptomātisku atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX07

Darbības mehānisms

Dimetilfumarāta terapeitiskās iedarbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā nav pilnībā izprasts. Preklīniskie pētījumi liecina, ka dimetilfumarāta farmakodinamiskās atbildes reakcijas izraisa galvenokārt nukleāram faktoram (eritroīdatvasinātā-2) līdzīgā 2. (Nrf2) transkripcijas ceļa aktivizācija. Pierādīts, ka dimetilfumarāts pacientiem aktivizē no Nrf2 atkarīgos antioksidantu gēnus (piemēram, NAD(P)H dehidrogenāzi, hinonu 1 un [NQO1]).

Farmakodinamiskā iedarbība

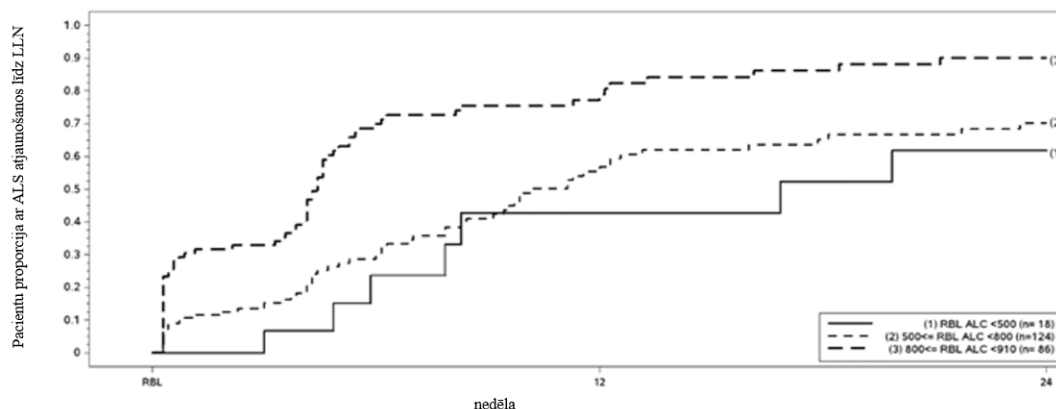
Ietekme uz imūno sistēmu

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādītas dimetilfumarāta pretiekaisuma un imūnmodulējošās īpašības. Dimetilfumarāts un monometilfumarāts — galvenais dimetilfumarāta metabolīts — nozīmīgi mazināja imūnās sistēmas šūnu aktivizāciju un turpmāku iekaisumu veicinošu citokīnu atbrīvošanos, reaģējot uz iekaisuma stimuliem preklīniskos modeļos. Klīniskajos pētījumos,

kuros piedalījās pacienti ar psoriāzi, dimetilfumarāts ietekmēja arī limfocītu fenotipus, nomācot iekaisumu veicinošos citokīnu profilus (T_H1 , T_H17) un izraisot pretiekaisuma citokīnu profilu (T_H2) produkciju. Tika pierādīta dimetilfumarāta terapeitiskā iedarbība vairākos iekaisuma un neiroiekaisuma izraisīta bojājuma modeļos. 3. fāzes pētījumos (DEFINE, CONFIRM un ENDORSE) MS pacientiem ārstēšana ar Tecfidera pirmā gada laikā samazināja vidējo limfocītu skaitu vidēji par aptuveni 30% no sākotnējā stāvokļa rādītāja, pēc tam sasniedzot plato. Šajos pētījumos pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), novēroja, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN.

1. attēlā ir norādīts pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN, pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes, bez ilgstošas smagas limfopēnijas. Atlabšanas sākotnējais stāvoklis (*recovery baseline*, RBL) bija definēts kā pēdējais ALS ārstēšanas laikā pirms ārstēšanas pārtraukšanas. Aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri atveseļojās līdz LLN ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. un 24. nedēļā un kuriem RBL brīdī bija viegla, vidēji smaga vai smaga limfopēnija, ir norādīts 1. tabulā, 2. tabulā un 3. tabulā ar 95% ticamības intervālu katram punkta novērtējumam. Dzīvildzes funkcijas Kaplana-Meijera vērtējuma standartklūda ir aprēķināta, izmantojot Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

1. attēls. Kaplana-Meijera metode; pacientu īpatsvars ar ALS atjaunošanos līdz LLN ≥ 910 šūnas/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) no atlabšanas sākotnējā stāvokļa (RBL)



Riskam pakļauto pacientu skaits

RBL: ALS < 500 šūnas/mm³ 18

RBL: ALS no ≥ 500 līdz < 800 šūnām/mm³ 124

RBL: ALS no ≥ 800 līdz < 910 šūnām/mm³ 86

nedēļa

6

33

12

4

17

4

Piezīme: 500 šūnas/mm³, 800 šūnas/mm³, 910 šūnas/mm³ atbilst attiecīgi $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ un $0,9 \times 10^9/l$.

1. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija viegla limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vieglu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 86	12. nedēļa N = 12	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti ar $ALS < 0,9 \times 10^9/l$ un $\geq 0,8 \times 10^9/l$ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

2. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija vidēji smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vidēji smagu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 124	12. nedēļa N = 33	24. nedēļa N = 17
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti ar ALS < 0,8 × 10⁹/l un ≥ 0,5 × 10⁹/l RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

3. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar smagu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 18	12. nedēļa N = 6	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti ar ALS < 0,5 × 10⁹/l RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Veikti divi 2 gadus ilgi randomizēti dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi (DEFINE, kurā piedalījās 1234 pacienti un CONFIRM, kurā piedalījās 1417 pacienti) pacientiem ar RRMS. Šajos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar progresējošām MS formām.

Efektivitāti (skatīt tabulu) un drošumu pierādīja pacientiem, kuriem izvērstās invaliditātes statusa skalas (*expanded disability status scale* – EDSS) vērtējums bija robežās no 0 līdz 5 (ieskaitot) un kuriem bija vismaz viens recidīvs gada laikā pirms randomizācijas vai kuriem sešu nedēļu laikā pirms randomizācijas galvas smadzeņu MRI bija vismaz viens gadolīniju uzkrājums (Gd+) bojājums. Pētījumā CONFIRM izmantoja vērtējamā maskētas (t.i., dati ir maskēti pētījuma ārstam/pētniekam, kurš vērtē atbildes reakciju uz pētījuma terapiju) atsauces salīdzinājuma zāles — glatiramera acetātu.

Pētījumā DEFINE pacientiem bija šādas sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas: vecums — 39 gadi, slimības ilgums — 7,0 gadi, EDSS vērtējums — 2,0. Turklāt 16% pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5, 28% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 42% pacientu iepriekš saņēma citu apstiprinātu MS terapiju. MRI grupā 36% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (vidējais Gd+ bojājumu skaits 1,4).

Pētījumā CONFIRM pacientiem bija šādas sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas: vecums — 37 gadi, slimības ilgums — 6,0 gadi, EDSS vērtējums — 2,5. Turklāt 17% pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5, 32% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 30% pacientu iepriekš saņēma citu apstiprinātu MS terapiju. MRI grupā 45% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (vidējais Gd+ bojājumu skaits 2,4).

Salīdzinot ar placebo, ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama primārā mērķa kritērija pētījumā DEFINE samazināšanās – pacientu īpatsvars ar recidīvu pēc 2 gadiem, kā arī primārā mērķa kritērija pētījumā CONFIRM samazināšanās – ikgadējais recidīvu rādītājs (*annual relapse rate*, ARR) pēc diviem gadiem.

4. tabula. DEFINE un CONFIRM pētījuma klīniskie un MRI mērķa kritēriji

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	TECFIDERA 240 mg divas reizes dienā	Placebo	TECFIDERA 240 mg divas reizes dienā	Glatiramera acetāts
Klīniskie mērķa kritēriji^a					
Pacientu skaits	408	410	363	359	350
Ilgadējais recidīvu rādītājs	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rādītāju attiecība (95% TI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Pētāmo personu ar recidīvu īpatsvars	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riska attiecība (95% TI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Pētāmo personu īpatsvars ar 12 nedēļu laikā apstiprinātu invaliditātes progresēšanu	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Pētāmo personu īpatsvars ar 24 nedēļu laikā apstiprinātu invaliditātes progresēšanu	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI mērķa kritēriji^b					
Pacientu skaits	165	152	144	147	161
Vidējais (mediāna) jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu skaits 2 gadu laikā	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Vidējais (mediāna) Gd bojājumu skaits pēc 2 gadiem	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Krusteniskā attiecība (95% TI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	TECFIDERA 240 mg divas reizes dienā	Placebo	TECFIDERA 240 mg divas reizes dienā	Glatiramera acetāts
Vidējais (mediāna) jaunu T1 hipointensīvu bojājumu skaits 2 gadu laikā	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Visas klīnisko mērķu kritēriju analīzes veiktas ārstēšanai paredzētām pacientu grupām;

^b MRI analīzei izmantota MRI grupa.

* p vērtība < 0,05; ** p vērtība < 0,01; *** p vērtība < 0,0001; # nav statistiskas ticamības.

Atklātā, nekontrolētā 8 gadus ilgā pagarinājuma pētījumā (ENDORSE) iekļāva 1736 piemērotus RRMS pacientus no pivotālajiem pētījumiem (DEFINE un CONFIRM). Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt Tecfidera ilgtermiņa drošumu pacientiem ar RRMS. No 1736 pacientiem aptuveni puse (909, 52%) tika ārstēti 6 gadus vai ilgāk. Visos 3 pētījumos 501 pacients nepārtraukti saņēma Tecfidera 240 mg divas reizes dienā, un 249 pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši placebo pētījumos DEFINE un CONFIRM, pētījumā ENDORSE saņēma zāles 240 mg divas reizes dienā. Pacientiem, kuri nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā, ārstēšana ilga līdz 12 gadiem.

Pētījuma ENDORSE laikā vairāk nekā pusei pacientu, kuri ārstēti ar Tecfidera 240 mg divas reizes dienā, nebija recidīva. Pacientiem, kuri visos 3 pētījumos nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā, koriģētais ARR pētījumos DEFINE un CONFIRM bija 0,187 (95% TI: 0,156; 0,224) un pētījumā ENDORSE — 0,141 (95% TI: 0,119; 0,167). Pacientiem, kuri iepriekš saņēma placebo, koriģētais ARR samazinājās no 0,330 (95% TI: 0,266; 0,408) pētījumos DEFINE un CONFIRM līdz 0,149 (95% TI: 0,116; 0,190) pētījumā ENDORSE.

Pētījumā ENDORSE lielākajai daļai pacientu (> 75%) nebija apstiprināta invaliditātes progresēšana (ko noteica kā 6 mēnešu noturīgu invaliditātes progresēšanu). Trīs pētījumu apvienotie rezultāti pierādīja, ka ar Tecfidera ārstētiem pacientiem bija stabils un zems apstiprinātas invaliditātes progresēšanas rādītājs ar nelielu EDSS vidējā vērtējuma palielināšanos pētījumā ENDORSE. MRI novērtējumi (līdz 6. gadam, ietverot 752 pacientus, kuri iepriekš bija iekļauti pētījumos DEFINE un CONFIRM MRI kohortā) pierādīja, ka lielākajai daļai pacientu (aptuveni 90%) nebija gadolīniju uzkrājošu bojājumu. Sešu gadu laikā ikgadējais koriģētais jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 un jaunu T1 bojājumu vidējais skaits saglabājās mazs.

Efektivitāte pacientiem ar augstu slimības aktivitāti

Pētījumos DEFINE un CONFIRM pacientu ar augstu slimības aktivitāti apakšgrupā tika novērota konsekventa terapijas ietekme uz recidīviem, tomēr ietekme uz laiku līdz 3 mēnešu pastāvīgu invaliditātes progresēšanu netika skaidri noteikta. Atkarībā no pētījuma plānojuma augsta slimības aktivitāte tika definēta šādi:

- pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem viena gada laikā un vienu vai vairākiem MRI noteiktiem Gd uzkrājošiem bojājumiem smadzenēs (n = 42 pētījumā DEFINE; n = 51 pētījumā CONFIRM) vai
- pacienti, kuriem nav radusies atbildes reakcija uz pilnu vai adekvātu interferona beta terapijas kursu (vismaz vienu gadu ilga terapija), kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs iepriekšējā gada terapijas laikā un galvas MRI noteikti vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi vai viens Gd uzkrājošs bojājums, vai pacienti ar neizmainītu vai palielinātu recidīva rādītāju iepriekšējā gada laikā, salīdzinot ar iepriekšējiem 2 gadiem (n = 177 pētījumā DEFINE; n = 141 pētījumā CONFIRM).

Pediatriskā populācija

Tecfidera drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem ar RRMS tika novērtēta randomizētā, atklātā, aktīvi kontrolētā (bēta-1a interferons), paralēlu grupu pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 10 līdz mazāk nekā 18 gadiem. Viens simts piecdesmit pacienti tika randomizēti dimetilfumarāta (240 mg divas reizes dienā perorāli) vai bēta-1a interferona (30 µg vienu reizi nedēļā *i.m.*) lietošanai 96 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem nebija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu skaits smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Ir sniegta aprakstošā statistiska, jo primāro mērķa kritēriju apstiprinoša hipotēze iepriekš netika izvirzīta.

Pacientu īpatsvars ITT (*intent-to-treat* – ārstēšanai paredzētā) populācijā bez jauniem vai pirmreizēji pieaugošiem T2 bojājumiem MRI skenējumos 96. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 12,8% dimetilfumarāta grupā un 2,8% bēta-1a interferona grupā. Jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu vidējais skaits 96. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un koriģējot pēc T2 bojājumu skaita sākotnējā stāvoklī un vecuma (ITT populācijā, neiekļaujot pacientus bez MRI skenējumiem), bija 12,4 dimetilfumarāta grupā un 32,6 bēta-1a interferona grupā.

Klīniskā recidīva varbūtība 96 nedēļu ilgā atklātā pētījuma beigās bija 34% dimetilfumarāta grupā un 48% bēta-1a interferona grupā.

Drošuma profils pediatriem pacientiem (vecumā no 13 līdz mazāk nekā 18 gadiem), kuri saņēma Tecfidera, kvalitatīvi atbilda tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli lietots dimetilfumarāts tiek pakļauts straujai presistēmiskai hidrolīzei esterāžu ietekmē un tiek pārveidots par tā primāro metabolītu, monometilfumarātu, kas arī ir aktīvs. Pēc Tecfidera perorālas lietošanas dimetilfumarātu plazmā kvantitatīvi noteikt nav iespējams. Tādēļ visas ar dimetilfumarātu saistītās farmakokinētikas analīzes veica, ņemot vērā monometilfumarāta koncentrāciju plazmā. Farmakokinētikas datus ieguva pētāmām personām ar multiplo sklerozi un veselām brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Monometilfumarāta T_{max} ir 2 – 2,5 stundas. Tecfidera zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur mikrotabletes, kas ir aizsargātas ar zarnās šķīstošu apvalku, tādēļ uzsūkšanās sākas tikai pēc to izkļūšanas no kuņģa (parasti tas notiek ātrāk nekā pēc 1 stundas). Lietojot 240 mg divas reizes dienā kopā ar uzturu, pētāmām personām ar multiplo sklerozi maksimālās koncentrācijas mediāna (C_{max}) bija 1,72 mg/l un kopējā zemlīknes laukuma (AUC – *area under the curve*) iedarbība bija 8,02 h.mg/l. Kopumā C_{max} un AUC pētītajā devu diapazonā (120 – 360 mg) palielinājās aptuveni proporcionāli devai. Pētāmām personām ar multiplo sklerozi divas 240 mg devas lietoja ar četru stundu starplaiku trīs reizes dienā dozēšanas shēmas ietvaros. Tas izraisīja minimālu iedarbības akumulēšanos, izraisot C_{max} mediānas palielināšanos par 12%, salīdzinot ar zāļu lietošanu divas reizes dienā (1,72 mg/l divas reizes dienā salīdzinājumā ar 1,93 mg/l, lietojot trīs reizes dienā), bez ietekmes uz drošumu.

Uzturs klīniski nozīmīgi neietekmēja dimetilfumarāta iedarbību. Taču Tecfidera jālieto kopā ar uzturu, lai uzlabotu panesamību attiecībā uz pietvīkumu vai kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Šķīstamais izklijas tilpums pēc 240 mg dimetilfumarāta perorālas lietošanas ir robežās no 60 l līdz 90 l. Monometilfumarāts saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, parasti robežās no 27% līdz 40%.

Biotransformācija

Cilvēkiem dimetilfumarāts plaši metabolizējas, un mazāk nekā 0,1% devas izdalās neizmainīta dimetilfumarāta veidā urīnā. To sākotnēji, pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē, metabolizē esterāzes, kas lielā daudzumā atrodamas kuņģa un zarnu traktā, asinīs un audos. Turpmāk metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. Vienreizējas ¹⁴C-dimetilfumarāta 240 mg devas pētījumā kā galveno metabolītu cilvēka plazmā konstatēja glikozi. Citi asinsritē cirkulējošie metabolīti bija fumārskābe, citronskābe un monometilfumarāts. Fumārskābes metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, un galvenais eliminācijas ceļš ir CO₂ izelpošana.

Eliminācija

CO₂ izelpošana ir galvenais dimetilfumarāta eliminācijas ceļš — šādi izdalās 60% devas. Eliminācija caur nierēm un ar fēcēm ir sekundārie eliminācijas ceļi — šādi izdalās attiecīgi 15,5% un 0,9% devas.

Monometilfumarāta terminālais eliminācijas pusperiods ir īss (aptuveni 1 stunda), un lielākajai daļai cilvēku pēc 24 stundām monometilfumarāts asinsritē nav atrodams. Dimetilfumarāta vai monometilfumarāta uzkrāšanās pēc vairāku dimetilfumarāta devu lietošanas terapeitiskās shēmas ietvaros nenotiek.

Linearitāte

Dimetilfumarāta iedarbība palielinās aptuveni no devas atkarīgā veidā, lietojot vienu un vairākas devas pētītajā 120 – 360 mg devu diapazonā.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pamatojoties uz variāciju analīzes (ANOVA) rezultātiem, ķermeņa masa ir galvenā iedarbības kovariante (pēc C_{max} un AUC) pētāmām personām ar RRMS, bet tā neietekmēja klīniskajos pētījumos novērtētos drošuma un efektivitātes rādītājus.

Dzimums un vecums klīniski nozīmīgi neietekmēja dimetilfumarāta farmakokinētiku. Farmakokinētika 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieres ir sekundārais dimetilfumarāta eliminācijas ceļš, pa kuru eliminējas mazāk nekā 16% lietotās devas, farmakokinētika cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem nav novērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā dimetilfumarātu un monometilfumarātu metabolizē esterāzes, neiesaistoties CYP450 sistēmai, farmakokinētika cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem nav novērtēta.

Pediātriskā populācija

Dimetilfumarāta 240 mg, lietojot divas reizes dienā, farmakokinētikas profils tika novērtēts nelielā atklātā, nekontrolētā pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem (n = 21). Tecfidera farmakokinētika šiem pusaudžu vecuma pacientiem bija tāda pati, kāda iepriekš novērota pieaugušiem pacientiem (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12st.}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, kas atbilst kopējam dienas AUC 7,24 h.mg/l).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tālāk toksikoloģijas un reproduktīvās toksicitātes apakšpunktos aprakstītās nevēlamās blakusparādības nenovēroja klīniskajos pētījumos, bet novēroja dzīvniekiem, kuriem iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim.

Genotoksicitāte

Dimetilfumarāta un monometilfumarāta rezultāti vairākos *in vitro* testos (Eimsa tests, hromosomu aberācijas tests zīdītāju šūnās) bija negatīvi. Dimetilfumarāta rezultāts *in vivo* mikrokodoliņu testā žurkām bija negatīvs.

Kancerogēnēze

Dimetilfumarāta kancerogēnēzes pētījumu ar pelēm un žurkām ilgums bija līdz 2 gadiem. Dimetilfumarātu lietoja iekšķīgi pelēm 25, 75, 200 un 400 mg/kg dienā un žurkām 25, 50, 100 un 150 mg/kg dienā.

Pelēm nieru kanāliņu karcinomu sastopamība bija palielināta, lietojot 75 mg/kg dienā, kas ir līdzvērtīgi cilvēkam ieteicamās devas iedarbībai (AUC). Žurkām nieru kanāliņu karcinomu un sēklinieku Leidīga šūnu adenomu sastopamība bija lielāka, lietojot 100 mg/kg dienā, kas atbilst aptuveni 2 reizes lielākai iedarbībai nekā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Plakanšūnu papilomas un karcinomas sastopamība nedziedzeru kuņģī (priekškuņģī) pelēm bija lielāka pēc līdzīgas iedarbības kā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas, un žurkām pie mazākas iedarbības, nekā tā, kas tiek sasniegta, lietojot cilvēkam ieteicamās devas (pamatojoties uz AUC radītājiem). Cilvēkam nav grauzēju priekškuņģim atbilstoša orgāna.

Toksikoloģija

Neklīniskos pētījumus ar grauzējiem, trušiem un pērtiķiem veica, ievadot dimetilfumarāta suspensiju (dimetilfumarāts 0,8% hidroksipropilmetilcelulozē) perorāli caur zondi. Hroniskas toksicitātes pētījumu ar suņiem veica, perorāli lietojot dimetilfumarāta kapsulas.

Pēc dimetilfumarāta atkārtotas iekšķīgas lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja izmaiņas nierēs. Nieru kanāliņu epitēlija reģenerāciju, kas liecina par bojājumu, novēroja visām sugām. Nieru kanāliņu hiperplāziju novēroja žurkām, kurām zāles ievadīja visu mūžu (2 gadus ilgā pētījumā). Suņiem, kuri 11 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, kortikālās atrofijas aprēķinātā robežvērtība tika novērota, ievadot 3 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Pērtiķiem, kuri 12 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, atsevišķu šūnu nekroze tika novērota, ievadot 2 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Intersticiāla fibroze un kortikāla atrofija tika novērota, ievadot 6 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Šīs atrades klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

Šajos testos žurkām un suņiem novēroja sēklas vadu epitēlija deģenerāciju. Šīs atrades novēroja, lietojot žurkām aptuveni tikpat lielu devu, kā ieteicamā deva un suņiem 3 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Šīs atrades klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

Atrade priekškuņģī 3 mēnešus ilgos vai ilgākos pētījumos ar pelēm un žurkām ietvēra plakanšūnu epitēlija hiperplāziju un hiperkeratozi, iekaisumu un plakanšūnu papilomu un karcinomu. Cilvēkam nav peļu un žurku priekškuņģim atbilstoša orgāna.

Toksiskā ietekme uz reprodukciju un attīstību

Dimetilfumarāta 75, 250 un 375 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurku tēviņiem pirms pārošanās un tās laikā neietekmēja tēviņu fertilitāti līdz lielākajai pārbaudītajai devai (vismaz 2 reizes lielāka deva par ieteicamo, pamatojoties uz AUC). Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurku mātītēm pirms pārošanās un tās laikā un šādas terapijas turpināšana līdz 7. grūsnības dienai izraisīja estrāla cikla skaita samazināšanos 14 dienās un palielināja dzīvnieku skaitu, kuriem ir pagarināta luteālā fāze, lietojot lielāko pārbaudīto devu (kas 11 reizes pārsniedz ieteikto devu,

pamatojoties uz AUC). Taču šīs izmaiņas neietekmēja fertilitāti vai dzīvi dzimušo augļu skaitu.

Pierādīts, ka dimetilfumarāts žurkām un trušiem šķērso placentāro barjeru un nokļūst augļa asinīs; koncentrācijas attiecība augļa un mātītes plazmā ir attiecīgi 0,48 – 0,64 un 0,1. Neviena no dimetilfumarāta devām neizraisīja žurkām vai trušiem anomālijas. Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana grūsnām žurku mātītēm organoģenēzes laikā izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātīti, lietojot četras reizes lielāku devu par ieteicamo devu (pamatojoties uz AUC), un mazu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos (metatarsālo kaulu un pakaļkāju falangu), lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Mazāku augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos uzskatīja par sekundāru reakciju, ko izraisa toksiska ietekme uz mātīti (samazināta ķermeņa masa un barības patēriņš).

Dimetilfumarāta 25, 75 un 150 mg/kg dienā iekšķīga lietošana grūsnām trušu mātītēm organoģenēzes laikā neietekmēja embrija-augļa attīstību un izraisīja mātītes ķermeņa masas samazināšanos, lietojot septiņas reizes lielāku devu par ieteicamo, un abortu biežums palielinājās, lietojot 16 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC).

Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurkām grūsnības un laktācijas periodā izraisīja ķermeņa masas samazināšanos F1 pēcnācējiem un dzimumnobrieduma aizkavēšanos F1 tēviņiem, lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Ietekmes uz fertilitāti F1 pēcnācējiem nebija. Uzskatīja, ka ķermeņa masas samazināšanos pēcnācējiem izraisa toksiskā ietekme uz mātīti.

Toksicitāte juvenīliem dzīvniekiem

Divos toksicitātes pētījumos ar juvenīlām žurkām, kurām no 28. dienas pēc dzimšanas (*postnatal day*, PND) līdz 90. - 93. dienai pēc dzimšanas (atbilst aptuveni 3 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem) vienu reizi dienā iekšķīgi lietoja dimetilfumarātu, atklāja tādu pašu toksisku iedarbību uz mērķa orgāniem - nierēm un priekškuņģi, kādu novēroja pieaugušiem dzīvniekiem. Pirmajā pētījumā dimetilfumarāts līdz pat lielākajai devai 140 mg/kg dienā (aptuveni 4,6 reizes lielāka par cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz ierobežotiem AUC datiem pediatriiskajiem pacientiem) neietekmēja attīstību, neiroloģisko uzvedību vai tēviņu un mātišu fertilitāti. Ietekme uz tēviņu reprodūktīvajiem orgāniem un piedēkļiem netika novērota arī otrajā pētījumā, lietojot līdz pat lielākajai dimetilfumarāta devai 375 mg/kg dienā juvenīliem žurku tēviņiem (apmēram 15 reizes lielāks paredzamais AUC nekā ieteicamajai pediatriiskajai devai). Tomēr juvenīliem žurku tēviņiem novēroja samazinātu augšstilba kaula un mugurkaula jostas daļas skriemeļu minerālvielu daudzumu un kaulu blīvumu. Kaulu densitometriskas izmaiņas novēroja juvenīlām žurkām pēc diroksimelfumarāta, kas ir cits fumārskābes esteris un *in vivo* metabolizējas līdz tam pašam aktīvajam metabolītam monometilfumarātam, perorālas lietošanas. Deva, kas neizraisa densitometriskas izmaiņas (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juvenīlām žurkām, ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā paredzamais AUC ieteicamajai pediatriiskajai devai. Iespējams, kaulu izmaiņas ir saistītas ar mazu ķermeņa masu, taču nevar izslēgt tiešu iedarbību. Šīs ar kauliem saistītās atrades nozīme pieaugušiem pacientiem ir ierobežota. Nozīme pediatriiskiem pacientiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs (mikrotabletes ar zarnās šķīstošu apvalku)

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Talks

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Trietilcitrāts

Metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1)
Metakrilskābes – etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30% dispersija
Simetikons
Nātrija laurilsulfāts
Polisorbāts 80

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Briljanzilais FCF (E133)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas apdruka (melnā tinte)

Šellaka
Kālija hidroksīds
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas PVH/PE/PVDH-PVH alumīnija blisteriepakojumos.

240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 vai 168 zarnās šķīstošās cietās kapsulas PVH/PE/PVDH-PVH alumīnija blisteriepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 30. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimethylis fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/837/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tecfidera 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TERMISKI NOSLĒGTS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Biogen Netherlands B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

No rīta
Vakarā
P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

Saules simbols
Mēness simbols

14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Iekšķīgai lietošanai

Katra kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 120 mg
dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimethylis fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
168 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tecfidera 240 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TERMISKI NOSLĒGTS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Biogen Netherlands B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

No rīta

Vakarā

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

Saules simbols

Mēness simbols

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecfidera 240 mg
dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimetilfumarāts (*dimethylis fumaras*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tecfidera un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tecfidera lietošanas
3. Kā lietot Tecfidera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tecfidera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tecfidera un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Tecfidera

Tecfidera ir zāles, kas satur aktīvo vielu **dimetilfumarātu**.

Kādam nolūkam Tecfidera lieto

Tecfidera lieto recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pacientiem no 13 gadu vecuma.

MS ir ilgstoša slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (CNS), tai skaitā galvas smadzenes un muguras smadzenes. Recidivējoši remitējošai MS ir raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi). Simptomi katram pacientam var atšķirties, bet parasti tie ietver gaitas traucējumus, līdzsvara zudumu un redzes traucējumus (piemēram, neskaidra redze vai dubultošanās). Lēkmei pārejot, šie simptomi var pilnībā izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Kā Tecfidera darbojas

Tecfidera iedarbības pamatā ir organisma aizsargsistēmas bojājumus izraisošās ietekmes pārtraukšana uz galvas un muguras smadzenēm. Tās var arī palīdzēt aizkavēt turpmāku MS gaitas pasliktināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Tecfidera lietošanas

Nelietojiet Tecfidera šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija pret dimetilfumarātu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja pastāv aizdomas, ka Jums ir reta galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML), vai Jums ir apstiprināta PML.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tecfidera var ietekmēt **balto asins šūnu skaitu, nierēs un aknas**. Pirms Tecfidera lietošanas uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs un to, vai nierēs un aknas darbojas pilnvērtīgi. Ārsts veiks šīs pārbaudes periodiski arī ārstēšanas laikā. Ja ārstēšanas laikā samazinās balto asins šūnu skaits, ārsts var apsvērt iespēju veikt papildu pārbaudes vai pārtraukt ārstēšanu.

Pirms Tecfidera lietošanas **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums ir:

- smaga **niere** slimība;
- smaga **aknu** slimība;
- **kuņģa** vai **zarnu** slimība;
- smaga **infekcija** (piemēram, pneimonija).

Tecfidera terapijas laikā var rasties *herpes zoster* (jostas rozes) infekcija. Dažos gadījumos ir radušās smagas komplikācijas. Ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir jebkādi jostas rozes simptomi, nekavējoties **informējiet par to ārstu**.

Ja Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās (piemēram, rodas vājums vai redzes traucējumi) vai ja ievērojat jebkādu jaunu simptomu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo šie simptomi var liecināt par retu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par PML. PML ir nopietna slimība, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, kurus lieto psoriāzes ārstēšanai, ir ziņots par reti, bet smagiem nieru darbības traucējumiem, ko sauc Fankoni sindroms. Ja ievērojat, ka Jums palielinās izvadītā urīna daudzums, ir spēcīgāka slāpju sajūta un dzerat šķidrumu vairāk nekā parasti, Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums ir kaulu lūzumi vai sāpes, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu, lai to var papildus izmeklēt.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 10 gadiem, jo nav pieejami dati šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Tecfidera

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par:

- zālēm, kas satur **fumārskābes esterus** (fumarātus) un ko lieto psoriāzes ārstēšanai;
- **zālēm, kas ietekmē organisma imūno sistēmu, tai skaitā ķīmijterapiju, imūnsupresantiem vai citām zālēm, ko lieto MS ārstēšanai;**
- **zālēm, kas ietekmē nierēs, tai skaitā par dažām antibiotikām** (ko lieto infekciju ārstēšanai), **urīndzenošiem** (*diurētiskiem*) līdzekļiem, **noteikta veida pretsāpju līdzekļiem** (piemēram, ibuprofēnu un citiem līdzīgiem pretiekaisuma līdzekļiem, kā arī par zālēm, ko var iegādāties bez ārsta receptes) un par **litiju** saturošām zālēm;
- Tecfidera lietošana vienlaicīgi ar noteiktām **vakcīnām** (*dzīvām vakcīnām*) var paaugstināt infekciju risku, tāpēc to nav ieteicams darīt. Ārsts ieteiks, vai drīkst ievadīt cita veida vakcīnas (nedzīvās vakcīnas).

Tecfidera kopā ar alkoholu

Vienu stundu pēc Tecfidera lietošanas jāizvairās lietot vairāk nekā nelielu daudzumu (vairāk nekā 50 ml) stipro alkoholisko dzērienu (vairāk nekā 30% alkohola tilpumā, piemēram, spirtotie dzērieni), jo alkohols var mijiedarboties ar zālēm. Tas var radīt kuņģa iekaisumu (*gastrītu*), it īpaši tiem cilvēkiem, kuriem ir nosliece uz gastrītu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Informācija par šo zāļu ietekmi uz nedzimušo bērnu, ja tās lieto grūtniecības laikā, ir ierobežota. Nelietojiet Tecfidera, ja Jūs esat grūtniece, izņemot gadījumus, kad šo jautājumu esat pārrunājusi ar ārstu un šīs zāles Jums ir nepārprotami nepieciešamas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Tecfidera aktīvā viela izdalās mātes pienā. Ārsts konsultēs, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt lietot Tecfidera. Lēmuma pieņemšana iekļauj barošanas ar krūti ieguvuma bērnam un terapijas ieguvuma Jums izvērtēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Tecfidera ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tecfidera satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tecfidera

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Sākuma deva: 120 mg divas reizes dienā.

Lietojiet šo sākuma devu pirmās 7 dienas, pēc tam lietojiet parasto devu.

Parastā deva: 240 mg divas reizes dienā.

Tecfidera paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Katra kapsula jānorij vesela, uzdzerot nedaudz ūdens. Nedaliet, nesasmalciniet, nešķīdiniet, nesūkājiet un nekošļājiet kapsulu, jo tā var paaugstināties dažu nevēlamo blakusparādību risks.

Lietojiet Tecfidera kopā ar uzturu — tas var palīdzēt mazināt dažas no ļoti bieži sastopamajām blakusparādībām (uzskaitītas 4. punktā).

Ja esat lietojis Tecfidera vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**. Jums var rasties blakusparādības, kas līdzīgas turpmāk 4. punktā norādītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Tecfidera

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izlaisto devu.

Jūs varat lietot izlaisto devu, ja devu lietošanas starplaiks ir vismaz 4 stundas. Citādi nogaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Tecfidera var samazināt limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu. Ja balto asins šūnu skaits ir mazs, var paaugstināties infekcijas risks, tai skaitā retas galvas smadzeņu infekcijas — progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) — risks. PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. PML radās pēc 1 – 5 ārstēšanas gadiem, tāpēc ārstam jāturpina uzraudzīt Jūsu balto asins šūnu skaits visā ārstēšanas laikā un Jums rūpīgi jāvēro, vai nerodas kādi iespējamie PML simptomi, kā aprakstīts turpmāk. PML risks var būt augstāks, ja iepriekš esat lietojis zāles, kas ietekmē organisma imūnās sistēmas darbību.

PML simptomi var būt līdzīgi recidivējošas multiplās sklerozes simptomiem. Simptomi var ietvert nepieredzētu vājumu vienā ķermeņa pusē vai iepriekš novērota vājuma pastiprināšanos, neveiklas kustības, redzes, domāšanas vai atmiņas traucējumus, apjukumu, personības izmaiņas vai runas un saziņas traucējumus, kas ilgst vairāk nekā dažas dienas. Tāpēc, ja Tecfidera lietošanas laikā Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās vai ja ievērojat jebkādu jaunu simptomu, ir ļoti svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar ārstu. Aprunājieties arī ar savu partneri vai aprūpētājiem un informējiet viņus par terapiju, ko saņemat. Var rasties simptomi, kurus Jūs pats varat nepamanīt.

→ **Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Smagas alerģiskas reakcijas

Smagu alerģisku reakciju biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

Ļoti bieža blakusparādība ir sejas vai ķermeņa piesarkums (*pietvīkums*). Tomēr, ja pietvīkumu pavada sarkani izsitumi vai nātrene **un** Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums (*angioedēma*),
- sēkšana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (*aizdusa, hipoksija*),
- reibonis vai samaņas zudums (*hipotensija*),

tad tas var liecināt par smagu alerģisku reakciju (*anafilaksi*).

→ **Pārtrauciet Tecfidera lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sejas vai ķermeņa piesarkums, siltuma, karstuma, dedzināšanas sajūta, nieze (*pietvīkums*);
- mīksta vēdera izeja (*caureja*);
- slikta dūša (*nelabums*);
- sāpes vēderā vai vēdergrauzes.

→ Iepriekš minētās blakusparādības var palīdzēt mazināt **zāļu lietošana kopā ar uzturu**.

Ļoti bieži Tecfidera lietošanas laikā urīna analīzes uzrāda organismā dabīgi veidotu vielu, ko sauc par ketonvielām, klātbūtni.

Konsultējieties ar ārstu par to, kā ārstēt šīs blakusparādības. Ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu. Nesamaziniet devu, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zarnu gļotādas iekaisums (gastroenterīts);
- vemšana;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts);
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi;
- dedzinoša sajūta;
- karstuma viļņi, karstuma sajūta;
- niezoša āda (nieze);
- izsitumi;
- rozā vai sarkani ādas plankumi (*eritēma*);
- matu izkrišana (alopēcija).

Blakusparādības, kuras var izpausties ar izmainām asins vai urīna analīzēs:

- mazs balto asins šūnu skaits asinīs (*limfopēnija, leukopēnija*). Samazināts balto asins šūnu skaits var nozīmēt, ka Jūsu organismam ir mazinājusies spēja cīnīties ar infekcijām. Ja Jums rodas smaga infekcija (piemēram, pneimonija), nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- olbaltumvielas (*albumīns*) urīnā;
- paaugstināts aknu enzīmu (*AlAT, AsAT*) līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (*paaugstināta jutība*);
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- aknu iekaisums un aknu enzīmu (*AlAT vai AsAT kombinācijā ar bilirubīnu*) līmeņa paaugstināšanās;
- *Herpes zoster* (jostas roze) ar tādiem simptomiem kā pūšļi, dedzināšanas sajūta, ādas nieze vai sāpes parasti vienā ķermeņa augšdaļā vai sejas pusē, un citi simptomi, piemēram, drudzis un vājums infekcijas agrīnās stadijās, kuriem seko nejutīgums, nieze vai sarkani plankumi ar stīprām sāpēm;
- iesnas (rinoreja).

Bērni (vecumā no 13 gadiem) un pusaudži

Iepriekš uzskaitītās blakusparādības attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem.

Dažas blakusparādības biežāk ziņotas bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem, piemēram, galvassāpes, sāpes vēderā vai vēdera krampji, vemšana, sāpes kaklā, klepus un sāpīgas menstruācijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tecfidera

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt blisterus ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tecfidera satur

Aktīvā viela ir dimetilfumarāts.

Tecfidera 120 mg: katra kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta.

Tecfidera 240 mg: katra kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, talks, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, trietilcitrāts, metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1), metakrilskābes – etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30% dispersija, simetikons, nātrija laurilsulfāts, polisorbāts 80, želatīns, titāna dioksīds (E171), briljantzilais FCF (E133), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), šellaka, kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E172).

Tecfidera ārējais izskats un iepakojums

Tecfidera 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir zaļā un baltā krāsā ar uzdruku “BG-12 120 mg” un ir pieejamas iepakojumos pa 14 kapsulām.

Tecfidera 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir zaļā krāsā ar uzdruku “BG-12 240 mg” un ir pieejamas iepakojumos pa 56 vai 168 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel.: +371 68 688 158

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

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.