

**Tecfidera 120 mg** kapsułki dojelitowe, twarde. **Tecfidera 240 mg** kapsułki dojelitowe, twarde. **Skład ilościowy i jakościowy.** Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (*dimethylis fumaras*). Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (*dimethylis fumaras*). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt: Wykaz substancji pomocniczych w ChPL. **Postać farmaceutyczna.** Kapsułka dojelitowa, twarda. Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki. Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki. **Wskazania do stosowania.** Produkt leczniczy Tecfidera jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego została ustalona, patrz punkt: Właściwości farmakodynamiczne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (dalej: ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania.** Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. **Dawkowanie:** Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę (patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL). Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt: Właściwości farmakokinetyczne w ChPL). U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkty: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji w ChPL oraz Działania niepożądane). **Szczególne grupy pacjentów** *Osoby w podeszłym wieku:* W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. *Zaburzenia czynności nerek i wątroby:* Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt: Właściwości farmakokinetyczne w ChPL). Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby (patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach: Działania niepożądane; Właściwości farmakodynamiczne (ChPL) oraz Właściwości farmakokinetyczne (ChPL), ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt: Wykaz substancji pomocniczych w ChPL). Podejrzenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** **Badania krwi/analizy laboratoryjne:** W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt: Działania niepożądane w ChPL). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych ( $\geq 3$ -krotnie przekroczona górna granica normy - GGN) i bilirubiny całkowitej ( $\geq 2$ -krotnie przekroczona GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić limfopenia (patrz punkt: Działania niepożądane w ChPL). Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Leczenia produktem leczniczym Tecfidera nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje: - U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tecfidera ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML. - U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  oraz  $< 0,8 \times 10^9/l$ , które utrzymuje się przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem produktem Tecfidera. - U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej). Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy kontynuować lub ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Tecfidera, czy też nie, na podstawie oceny klinicznej. **Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI):** Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych. **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** U pacjentów leczonych produktem Tecfidera zgłaszano przypadki PML (patrz punkt Działania niepożądane w ChPL). PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Stosowanie fumaranu

dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią. Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące: - czas trwania terapii produktem leczniczym Tecfidera; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana, - istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej (patrz punkt Działania niepożądane w ChPL) oraz - wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne (patrz poniżej). Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Tecfidera oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezborność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy. PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciała anti-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV. Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania produktu leczniczego Tecfidera. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne: Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem Tecfidera. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Przypadki PML zdarzały się u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią. Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania produktu leczniczego Tecfidera wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt Tecfidera, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi). Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby: Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt: Dawkowanie i sposób podawania w ChPL). Ciężka czynna choroba układu pokarmowego: Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Nagłe zaczerwienienie skóry: Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej (patrz punkt: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji w ChPL). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego. U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomo anafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry (patrz punkty: Dawkowanie i sposób podawania; Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji w ChPL; Działania niepożądane). Reakcje anafilaktyczne: Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Tecfidera i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia (patrz punkt: Działania niepożądane w ChPL). Zakażenia: W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne produktu Tecfidera (patrz punkt: Właściwości farmakodynamiczne w ChPL), jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt Tecfidera należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów  $<0,8 \times 10^9/l$  lub  $<0,5 \times 10^9/l$  (patrz punkt: Działania niepożądane w ChPL). Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML (patrz podpunkt dotyczący PML w punkcie: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL). Zakażenia półpaścem: Stosowanie produktu Tecfidera wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów przyjmujących produkt Tecfidera należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Tecfidera do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt Działania niepożądane w ChPL). Rozpoczęcie leczenia: Leczenie produktem Tecfidera należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań

niepożądanych (patrz punkt: Dawkowanie i sposób podawania w ChPL). Zespół Fanconiego Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresa może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmiażdżeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania. **Działania niepożądane.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 10\%$ ) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, ból w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania  $>1\%$ ) u pacjentów leczonych produktem Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%). W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, produkt leczniczy Tecfidera otrzymywało łącznie 2468 pacjentów, poddanych następnie obserwacji kontrolnej przez okres do 4 lat (łączna ekspozycja 3588 pacjentolat). Około 1056 pacjentów stosowało produkt leczniczy Tecfidera przez ponad 2 lata. Obserwacje wynikające z badań bez grupy kontrolnej i z grupą kontrolną są zgodne. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.** Działania niepożądane, które były częściej zgłaszane przez pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tecfidera niż pacjentów otrzymujących placebo, przedstawiono w tabeli poniżej. Dane pochodzą z dwóch kluczowych badań klinicznych fazy 3., prowadzonych z kontrolą placebo metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem w sumie 1529 pacjentów leczonych produktem Tecfidera przez okres do 24 miesięcy (łączna ekspozycja 2371 pacjentolat) (patrz punkt: Właściwości farmakodynamiczne w ChPL). Częstość występowania poszczególnych działań przedstawiona w tabeli poniżej oparta jest na danych pochodzących od 769 pacjentów leczonych produktem Tecfidera w dawce 240 mg dwa razy dziennie oraz 771 pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia ogniskowa	Nieznana
	Półpasiec <sup>1</sup>	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja <sup>1</sup>	Nieznana
	Duszność <sup>1</sup>	Nieznana
	Hipoksja <sup>1</sup>	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze <sup>1</sup>	Nieznana
	Obrzęk naczyniowo-ruchowy <sup>1</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Bóle w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby <sup>1</sup>	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Obecność albuminy w moczu	Często
	Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej	Często

	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

<sup>1</sup> *Działania niepożądane obserwowane wyłączenie w okresie po wprowadzeniu do obrotu*

**Opis wybranych działań niepożądanych: Nagłe zaczerwienienie skóry.** W badaniach kontrolowanych placebo częstość nagłego zaczerwienienia skóry (34% w porównaniu do 4%) oraz uderzeń gorąca (7% w porównaniu do 2%) była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tecfidera niż placebo. Objaw ten opisywany jest zwykle jako nagłe zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca, ale może obejmować także inne reakcje (np. uczucie gorąca, zaczerwienienie, świąd i uczucie pieczenia skóry). Zdarzenia te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, w których tak się stało, nagłe zaczerwienienie skóry może powtarzać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. U większości pacjentów z nagłym zaczerwienieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych produktem Tecfidera przerwało leczenie z powodu nagłego zaczerwienienia skóry. Częstość występowania nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu, które może przejawiać się w postaci uogólnionego rumienia, wysypki i (lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem Tecfidera (patrz punkty: Dawkowanie i sposób podawania; Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji w ChPL). **Zaburzenia żołądka i jelit.** Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), bóle w nadbrzuszu (10 w porównaniu do 6%), ból brzucha (9% w porównaniu do 4%), wymioty (8% w porównaniu do 5%) oraz niestrawność (5% w porównaniu do 3%)] była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tecfidera niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych produktem Tecfidera przerwało leczenie z powodu zaburzeń ze strony układu pokarmowego. Ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych produktem Tecfidera (patrz punkt: Dawkowanie i sposób podawania w ChPL). **Czynność wątroby.** Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższonymi stężeniami transaminaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż górna granica normy. Zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów leczonych produktem Tecfidera niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zwiększone  $\geq 3$  razy górna granica normy stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zaobserwowano u, odpowiednio, 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych produktem Tecfidera. W związku ze zwiększonym stężeniem transaminaz leczenie przerwano w mniej niż 1% przypadków, podobnie u pacjentów leczonych produktem Tecfidera, jak i pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano równoczesnego zwiększenia aktywności transaminaz  $\geq 3$ -krotnej wartości GGN ani stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnej wartości GGN. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (równoczesne zwiększenie stężenia transaminaz  $\geq 3$ -krotnie przekroczone GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnie przekroczone GGN) w następstwie podania produktu leczniczego Tecfidera, które ustąpiły po przerwaniu leczenia. **Limfopenia.** W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia produktem Tecfidera średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów <0,5 × 10<sup>9</sup>/l stwierdzano u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Liczbę limfocytów <0,2 × 10<sup>9</sup>/l wykryto u 1 pacjenta leczonego produktem Tecfidera. Takiej wartości nie zaobserwowano u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo. W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych produktem Tecfidera występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów <0,91 × 10<sup>9</sup>/l). Łagodną limfopenię (liczby limfocytów  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  i <0,91 × 10<sup>9</sup>/l) zaobserwowano u 28% pacjentów; umiarkowaną limfopenię (liczby limfocytów  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  i <0,8 × 10<sup>9</sup>/l) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 10% pacjentów; ciężką limfopenię (liczba limfocytów <0,5 × 10<sup>9</sup>/l) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 2% pacjentów. W grupie z ciężką limfopenią większość stwierdzanych wartości liczbowych limfocytów pozostawała <0,5 × 10<sup>9</sup>/l podczas kontynuacji leczenia. Ponadto, po 48 tygodniach terapii produktem leczniczym Tecfidera w ramach niekontrolowanego, prospektywnego badania porejestracyjnego (n=185) u maksymalnie 37% i 6% pacjentów stwierdzono, odpowiednio, umiarkowane ( $\geq 0,2 \times 10^9/l$  do <0,4 × 10<sup>9</sup>/l) lub istotne (<0,2 × 10<sup>9</sup>/l) zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, przy czym częściej występował spadek limfocytów T CD8+, do poziomu <0,2 × 10<sup>9</sup>/l i <0,1 × 10<sup>9</sup>/l u maksymalnie, odpowiednio, 59% i 25% pacjentów. **Zakażenia, w tym PML i zakażenia oportunistyczne.** Zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV) powodującego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. W jednym z badań klinicznych u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Tecfidera wystąpiła zakończona zgonem PML w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (liczby limfocytów przeważnie <0,5 × 10<sup>9</sup>/l przez 3,5 roku). Po wprowadzeniu do obrotu PML wystąpiła też w przebiegu umiarkowanej i łagodnej limfopenii (>0,5 × 10<sup>9</sup>/l do < DGN według zakresu referencyjnego określonego przez lokalne laboratorium). U kilku pacjentów z PML, u których oznaczono liczbę podtypów limfocytów T w momencie rozpoznania PML, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów T CD8+ do poziomu <0,1 × 10<sup>9</sup>/l, a redukcja liczby limfocytów T CD4+ była zróżnicowana (od <0,05 do 0,5 × 10<sup>9</sup>/l) i ściślej skorelowana z ogólnym stopniem nasilenia limfopenii (<0,5 × 10<sup>9</sup>/l do <DGN). W efekcie u tych pacjentów występował podwyższony stosunek limfocytów CD4+/CD8+. Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat. W związku ze stosowaniem produktu Tecfidera zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas trwającego długoterminowego badania uzupełniającego, w którym 1736 pacjentów ze stwierdzonym rozszaniem jest leczonych produktem Tecfidera, około 5% z nich zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie zachorowania na półpaśiec o nasileniu przeważnie łagodnym lub umiarkowanym. U większości pacjentów, włączając tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była wyższa niż dolna granica normy. U większości chorych ze współistniejącymi liczbami limfocytów poniżej wartości DGN limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką. Po wprowadzeniu do obrotu większość przypadków zakażenia półpaścem stanowiły przypadki nieuznane za ciężkie, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Jednak w momencie zgłaszania u

większości pacjentów występowała limfopenia umiarkowana (od  $<0,8 \times 10^9/l$  do  $0,5 \times 10^9/l$ ) lub ciężka (od  $<0,5 \times 10^9/l$  do  $0,2 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL). *Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.* W badaniach kontrolowanych placebo stężenie ciał ketonowych w moczu (1+ lub więcej) było większe u pacjentów leczonych produktem Tecfidera (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych. Stężenia 1,25-dihydroksywitamiны D zmniejszały się u pacjentów leczonych produktem Tecfidera bardziej niż w grupie placebo (procentowa mediana zmniejszenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 25% do 15%), natomiast stężenia parathormonu (PTH) zwiększały się bardziej u pacjentów leczonych produktem Tecfidera w porównaniu do placebo (procentowa mediana zwiększenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 29% do 15%). Średnie wartości dla obu parametrów utrzymywały się w granicach normy. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia obserwowano przemijający wzrost średniej liczby granulocytów kwasochłonnych. Dzieci i młodzieź: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W niewielkim, 24-tygodniowym, otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem młodzieży w wieku od 13 do 17 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) (120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia; grupa badana pod kątem bezpieczeństwa, n=22), po którym nastąpiło 96-tygodniowe badanie uzupełniające (240 mg dwa razy na dobę; grupa badana pod kątem bezpieczeństwa, n=20), profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/837/001; EU/1/13/837/002; EU/1/13/837/003. **Kategoria dostępności:** lek wydawany z przepisu lekarza - Rp. **Podmiot odpowiedzialny:** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holandia. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego** dostępną na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **Informacji medycznej udziela:** Biogen Poland Sp. z o. o., ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa, tel: 22 351 51 00. **Odpłatność dla pacjenta:** produkt bezpłatny, refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Urzędowa cena zbytu: 1021,68 PLN brutto – Tecfidera 120 mg oraz 4086,72 PLN brutto – Tecfidera 240 mg. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.65). **Zgłaszanie działań niepożądanych:** [safetypl@biogen.com](mailto:safetypl@biogen.com), tel. 22 351 51 31. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11/2020.