DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tecfidera 120 mg kapsule
Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata (dimethylis fumaras).

Tecfidera 240 mg kapsule
Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata (dimethylis fumaras).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula

Tecfidera 120 mg kapsule
Zelena i bijela tvrda želučanootporna kapsula s otisnutom oznakom 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240 mg kapsule
Zelena tvrda želučanootporna kapsula s otisnutom oznakom 'BG-12 240 mg'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tecfidera je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (molimo pogledajte dio 5.1 za važne informacije o populacijama za koje je utvrđena djelotvornost).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju te bolesti.

Doziranje

Početna doza je 120 mg dva puta na dan. Nakon 7 dana doza se povećava na preporučenu dozu od 240 mg dva puta na dan.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta na dan može smanjiti pojavu crvenila uz osjećaj vrućine i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana mora se nastaviti s preporučenom dozom od 240 mg dva puta na dan.

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

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima s Tecfiderom bila je ograničena izloženost bolesnika u dobi od 55 godina i više i nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju

li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Prema načinu djelovanja djelatne tvari nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

Oštećenje bubrega i jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Tecfidere u djece i adolescenata u dobi od 10 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne uporabe Tecfidere u djece mlađe od 10 godina za indikaciju relapsno-remitirajuće multiple skleroze.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentna ovojnica mikrotableta sprječava iritirajući učinak na crijeva.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvni/laboratorijski testovi

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

Bolesnici liječeni Tecfiderom mogu razviti tešku produljenu limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Tecfidera nije ispitivana u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Prije početka liječenja Tecfiderom mora se provesti kompletna krvna slika, uključujući limfocite. Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba se obaviti temeljita procjena mogućih uzroka prije početka liječenja Tecfiderom.

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se provesti svaka 3 mjeseca. Razmotrite prekid primjene Tecfidere u bolesnika s brojem limfocita $<0,5x10^9$/L koji traje dulje od 6 mjeseci. Omjer koristi i rizika liječenja treba razmotriti u razgovoru s bolesnikom u kontekstu drugih raspoloživih terapijskih mogućnosti. Kao dio ovog ponovnog razmatranja mogu se uključiti klinički čimbenici i ocjenjivanje laboratorijskih pretraga kao i pretraga oslikavanja. Ako se liječenje nastavlja unatoč trajnom broju limfocita $<0,5x10^9$/L, preporučuje se pojačano praćenje (vidjeti također pododjeljak o PML-u).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka. Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li da se ponovno započne liječenje Tecfiderom nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

MR oslikavanje

Prije početka liječenja Tecfiderom, treba biti na raspolaganju početni MR nalaz (napravljen obično

unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim MR oslikavanjem treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. MR oslikavanje može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti MR oslikavanje za dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi PML-a pojavili su se tijekom primjene Tecfidere i drugih lijekova koji sadrže fumarate u stanju teške i produljene limfopenije. PML je oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JCV), koja može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku invalidnost. PML se može pojaviti samo u prisutnosti JCV infekcije. Ako je provedeno JCV testiranje, treba uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testa na anti-JCV protutijela nije ispitana u bolesnika koji se liječe Tecfiderom. Također, treba napomenuti da negativan test na anti-JCV protutijela (u prisustvu normalnog broja limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne JCV infekcije.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti Tecfidere prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na Tecfideru. Doprinos prethodne imunosupresivne terapije za razvoj PML-a u bolesnika liječenih Tecfiderom nije poznat. Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na Tecfideru, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak uz istovremeno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a.

Preporučuje se provesti kompletnu krvnu sliku prije početka primjene Tecfidere i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvni/laboratorijski testovi u tekstu iznad).

Tecfidera se općenito može početi primjenjivati odmah nakon prekida primjene interferona ili glatirameracetata.

Teško oštećenje bubrega i jetre

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

Teška aktivna bolest probavnog sustava

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

Crvenilo uz osjećaj vrućine

U kliničkim istraživanjima kod 34% bolesnika liječenih Tecfiderom pojavilo se crvenilo uz osjećaj vrućine. U većine bolesnika kod kojih se pojavilo crvenilo uz osjećaj vrućine, ono je bilo blago ili umjereno.

U kliničkim istraživanjima 3 od 2560 bolesnika liječenih Tecfiderom su imali ozbiljne simptome crvenila uz osjećaj vrućine, koji su vjerojatno reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Ti događaji nisu bili opasni po život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija crvenila uz osjećaj vrućine (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 incidencija infekcija (60% naspram 58%) i teških infekcija (2% naspram 2%) bila je slična u bolesnika liječenih Tecfiderom ili placebom. Nije bila zabilježena povećana incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika s brojem limfocita $<0,8x10^9$/l ili

$<0,5x10^9$/l. Tijekom liječenja Tecfiderom u placebom kontroliranim ispitivanjima MS-a, srednja vrijednost broja limfocita smanjila se za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato (vidjeti dio 4.8). Srednja vrijednost broja limfocita ostala je u granicama normale. Broj limfocita $<0,5x10^9$/l opažen je u <1% bolesnika na placebu i u 6% bolesnika liječenih Tecfiderom. U kliničkim ispitivanjima (i kontroliranim i nekontroliranim), 2% bolesnika imalo je broj limfocita $<0,5x10^9$ /l tijekom najmanje šest mjeseci. U tih bolesnika, većini je broj limfocita ostao $<0,5x10^9$/l s nastavkom terapije.

Ako se terapija nastavlja u prisutnosti teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) (vidjeti pododjeljak PML iznad u tekstu za više detalja).

Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, mora se razmotriti prekid liječenja Tecfiderom i moraju se procijeniti koristi i rizici prije ponovnog počinjanja terapije. Bolesnike koji dobivaju Tecfideru mora se uputiti da liječniku prijave simptome infekcije. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje Tecfiderom sve dok infekcija(e) nije riješena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Cijepljenje tijekom liječenja Tecfiderom nije ispitivano. Nije poznato može li liječenje Tecfiderom smanjiti učinkovitost nekih cjepiva. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se dati bolesnicima liječenim Tecfiderom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca, ako ga se ne cijepi.

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

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

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

Primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez acidorezistentne ovojnice, 30 minuta prije Tecfidere, kroz 4 dana doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil Tecfidere, a smanjila je pojavu i težinu navale crvenila uz osjećaj vrućine u ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima. Međutim, za liječenje crvenila uz osjećaj vrućine, ne preporučuje se dugotrajna upotreba acetilsalicilatne kiseline. Moraju se razmotriti potencijalni rizici povezani s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije istovremene primjene s Tecfiderom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Usporedna terapija s nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, NSAIL-i ili litij) može povećati potencijal bubrežnih nuspojava (npr. proteinuriju) u bolesnika koji uzimaju Tecfideru (vidjeti dio 4.8).

Konzumiranje umjerenih količina alkohola nije imalo utjecaja na djelovanje Tecfidere i nije bilo povezano s povećanjem nuspojava. Konzumiranje velikih količina nerazrijeđenih jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) može dovesti do povećanja stope otapanjaTecfidere i stoga može povećati učestalost gastrointestinalnih nuspojava.

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između Tecfidere i oralnih kontraceptiva. Nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima. Iako se ne očekuje interakcija, moraju se razmotriti nehormonske kontraceptivne mjere tijekom liječenja Tecfiderom (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni dimetilfumarata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Tecfideru za vrijeme trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.5). Tecfidera se smije primijeniti za vrijeme trudnoće samo ako je potreba jasna i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dimetilfumarat ili njegovimetaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju Tecfiderom. Mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija ≥10%) za bolesnike liječene Tecfiderom su bile crvenilo uz osjećaj vrućine i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev, mučnina, bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha). Crvenilo uz osjećaj vrućine i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a bolesnici kod kojih se pojave crvenilo uz osjećaj vrućine i gastrointestinalne smetnje, mogu ih i dalje povremeno imati tijekom cijelog liječenja Tecfiderom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida (incidencija >1%) u bolesnika liječenih Tecfiderom su crvenilo uz osjećaj vrućine (3%), i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebo kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, ukupno 2468 bolesnika primalo je Tecfideru i bili su praćeni tijekom razdoblja do 4 godine, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalentna 3588 bolesnik–godina. Otprilike 1056 bolesnika primalo je više od 2 godine liječenje Tecfiderom. Iskustvo u nekontroliranim kliničkim istraživanjima sukladno je iskustvu dobivenom u placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave, koje su češće prijavljene u bolesnika koji su primali Tecfideru, u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, prikazane su u donjoj tablici. Ti su podaci dobiveni u fazi 3 iz 2 ključna klinička

istraživanja, placebom kontrolirana i dvostruko slijepa, s ukupno 1529 bolesnika liječenih Tecfiderom i do 24 mjeseca uz ukupnu izloženost od 2371 bolesnik–godine (vidjeti dio 5.1). Učestalosti opisane u tablici u nastavku temelje se na 769 bolesnika liječenih Tecfiderom 240 mg dva puta dnevno i 771 bolesnika koji su dobivali placebo.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava je izražena prema sljedećim kategorijama:
- vrlo često (≥1/10)
- često (≥1/100 do <1/10)
- manje često (≥1/1000 do <1/100)
- rijetko (≥1/10000 do <1/1000)
- vrlo rijetko (<1/10000)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Kategorija učestalosti**
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	Često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija	Često
	leukopenija	Često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	osjećaj žarenja	Često
Krvožilni poremećaji	crvenilo uz osjećaj vrućine	Vrlo često
	navala vrućine	Često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	Vrlo često
	mučnina	Vrlo često
	bol u gornjem dijelu trbuha	Vrlo često
	bol u trbuhu	Vrlo često
	povraćanje	Često
	dispepsija	Često
	gastritis	Često
	poremećaji probavnog sustava	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	Često
	osip	Često
	eritem	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	Često
Pretrage	ketoni mjereni u mokraći	Vrlo često
	prisustvo albumina u mokraći	Često
	povišena aspartat aminotransferaza	Često
	povišena alanin aminotransferaza	Često
	snižen broj bijelih krvnih stanica	Često

Opis izdvojenih nuspojava

Crvenilo uz osjećaj vrućine

U placebo kontroliranim ispitivanjima, incidencija crvenila uz osjećaj vrućine (34% u odnosu na 4%) odnosno navale vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana u bolesnika liječenih Tecfiderom u usporedbi s placebom. Crvenilo uz osjećaj vrućine je obično opisano kao crvenilo uz osjećaj vrućine ili navala vrućine, ali može uključiti druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja).

Pojave crvenila uz osjećaj vrućine uglavnom se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu).U bolesnika kod kojih se javi crvenilo uz osjećaj vrućine, to se može isprekidano ponavljati tijekom liječenja Tecfiderom. U većine takvih bolesnika, pojave crvenila uz osjećaj vrućine su bile blage ili umjerene. Sveukupno 3% bolesnika liječenih Tecfiderom je prekinulo liječenje zbog crvenila uz osjećaj vrućine. Incidencija ozbiljnog crvenila uz osjećaj vrućine, koje se može karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, javila se u manje od 1% bolesnika liječenih Tecfiderom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne nuspojave

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

Jetrene transaminaze

Proučavane su povišene jetrene transaminaze u placebo kontroliranim ispitivanjima. Većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine <3 puta od gornje granice normale (GGN). Povećana incidencija povišenja razina jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih Tecfiderom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥3 puta od GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% i 2% bolesnika liječenih Tecfiderom. Nije bilo povišenja transaminaza ≥3 puta od GGN s istodobnim povišenjem razina ukupnog bilirubina >2 puta od GGN. Prekid sudjelovanja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je <1% i sličan u bolesnika liječenih Tecfiderom ili placebom.

Bubrežne nuspojave

U placebo kontroliranim ispitivanjima incidencija proteinurije je bila viša u bolesnika liječenih Tecfiderom (9%) u usporedbi s placebom (7%). Ukupna incidencija bubrežnih i urinarnih štetnih događaja bila je slična u bolesnika koji su liječeni Tecfiderom i koji su dobivali placebo. Nije bilo izvješća o ozbiljnom zatajenju bubrega. Prema pretrazi mokraće, postotak bolesnika s vrijednostima proteina od 1+ ili više bio je sličan u bolesnika koji su liječeni Tecfiderom (43%) i koji su dobivali placebo (40%). Tipično, proteinurije opažene u laboratorijskim testovima nisu bile progresivne. U odnosu na bolesnike liječenih placebom, procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) povećala se u bolesnika liječenih Tecfiderom, uključujući i one bolesnike s 2 uzastopne pojave proteinurije (≥1+).

Hematološke nuspojave

Većina je bolesnika u placebo kontroliranim ispitivanjima (>98%) imala normalne vrijednosti limfocita prije početka liječenja. Nakon liječenja Tecfiderom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku se broj limfocita smanjio otprilike za 30% od osnovne vrijednosti. Srednja vrijednost broja limfocita i medijan ostali su u granicama normale. Vrijednosti broja limfocita $<0,5x10^9$/l opažene su u <1% bolesnika na placebu i u 6% bolesnika liječenih Tecfiderom. Broj limfocita $<0,2x10^9$/l opažen je kod 1 bolesnika liječenog Tecfiderom i kod niti jednog bolesnika na placebu.

Incidencija infekcija (58% u odnosu na 60%) i ozbiljnih infekcija (2% u odnosu na 2%) bila je slična u bolesnka tretiranih placebom ili Tecfiderom. Povećana incidencija infekcija i ozbiljnih infekcija nije

zabilježena u bolesnika s brojem limfocita <0,8x10^9/l ili <0,5x10^9/l. PML se pojavio u uvjetima teške i produljene limfopenije (pogledajte dio 4.4). Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije.

Laboratorijske abnormalnosti

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Nije bilo prijavljeno slučajeva predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX09

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

Učinci na imunološki sustav

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima Tecfidera je pokazala protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunoloških stanica i posljedično otpuštanje proupalnih citokina kao odgovor na imunološki podražaj u pretkliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proupalnih citokina (T_H1, T_H17) te je bio pristran prema protuupalnoj produkciji (T_H2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamacijske i neuroinflamacijske ozljede. U fazi 3 ispitivanja, nakon liječenja Tecfiderom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od osnovne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato.

Učinak na srčano-krvožilni sustav

Pojedinačne doze od 240 mg ili 360 mg Tecfidere nisu imale nikakvog utjecaja na QTc interval u usporedbi s placebom u QTc ispitivanju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva, 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u ispitanika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) [ispitivanje 1 (DEFINE) s 1234 ispitanika i ispitivanje 2 (CONFIRM) s 1417 ispitanika]. Ispitanici s progresivnim oblikom MS nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Djelotvornost (vidjeti tablicu u nastavku) i sigurnost pokazani su u ispitanika s proširenom ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (EDSS, Expanded Disability Status Scale) u rasponu od 0 do 5 uključivo, koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije, ili su u roku od 6 tjedana nakon randomizacije imali magnetsku rezonanciju (MR) mozga koja je pokazala barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje 2 bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji procjenjuje odgovor na liječenje u ispitivanju ne zna koju tvar uzima ispitanik) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatiramer acetat.

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

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

U usporedbi s placebom, ispitanici liječeni Tecfiderom su imali klinički značajno i statistički značajno smanjenje: udjela ispitanika s relapsom unutar 2 godine (primarna mjera ishoda ispitivanja 1) i godišnje stopa relapsa nakon 2 godine (primarna mjera ishoda ispitivanja 2).

Godišnja stopa relapsa za glatiramer acetat i placebo je bila 0,286 odnosno 0,401 u Ispitivanju 2, što odgovara smanjenju od 29% (p = 0,013), a u skladu s odobrenim informacijama propisivanja.

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Placebo	**Tecfidera 240 mg dva puta na dan**	**Placebo**	**Tecfidera 240 mg Dva puta na dan**	**Glatiramer acetat**
Kliničke krajnje točke[a]					
Broj ispitanika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stopa (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Udio u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer hazarda (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 tjedna	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Omjer hazarda (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 tjedna	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Tecfidera 240 mg dva puta na dan**	**Placebo**	**Tecfidera 240 mg Dva puta na dan**	**Glatiramer acetat**
Omjer hazarda (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Krajnje točke MR[b]					
Broj ispitanika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novo proširenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Omjer izgleda (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

[a]Sve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji s namjerom liječenja (engl. intent-to-treat); [b]MR analiza je koristila MR kohortu
*P-vrijednost < 0,05; **P-vrijednost < 0,01; ***P-vrijednost < 0,0001; #nema statističke značajnosti

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

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Tecfidere u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u multiploj sklerozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Oralno primijenjena Tecfidera (dimetilfumarat) prolazi brzu presistemsku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je također aktivan. Dimetilfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene Tecfidere. Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetilfumarat su obavljene s plazma koncentracijama monometilfumarata. Farmakokinetički podaci su dobiveni u ispitanika s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

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

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, Tecfideru treba uzeti s hranom, jer se time poboljšava podnošljivost obzirom na crvenilo uz osjećaj vrućine ili gastrointestinalnih štetnih događaja (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se na približno o dozi ovisan proporcionalan način s jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

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

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u bolesnika mlađih od 18 godina nije ispitivana.

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Mutageneza

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

Karcinogeneza

Ispitivanja karcinogenosti dimetilfumarata provedena su u razdoblju do 2 godine u miševa i štakora. Dimetilfumarat je primijenjen u oralnim dozama u od 25, 75, 200 i 400 mg/kg/dan u miševa, a pri dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg/dan u štakora. U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 75 mg/kg/dan, pri ekvivalentnoj izloženosti (AUC) preporučene ljudske doze. U štakora, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 100 mg/kg/dan, pri približno 3 puta višoj izloženosti od preporučene ljudske doze. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za opasnost ljudi.

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

Toksikologija

Pretklinička ispitivanja provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8% hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastričnom sondom. Ispitivanje kronične toksičnosti u pasa provedeno je oralnom primjenom kapsula dimetilfumarata.

Primijećene su promjene na bubrezima nakon ponavljane oralne primjene dimetilfumarata u miševa, štakora, pasa i majmuna. U svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu ozljede. U štakora s doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. Opažene su kortikalne atrofije u pasa i majmuna, a nekroza pojedinih stanica i intersticijska fibroza primijećene su u majmuna koji su primili dnevno oralne doze dimetilfumarata tijekom 12 mjeseci, 6 puta preporučene doze na temelju AUC. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljudi.

Primijećena je degeneracija seminifernog epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su primijećeni kod otprilike preporučene doze u štakora i 6 puta preporučene doze kod pasa (na temelju AUC). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljudi.

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

Reproduktivna toksičnost

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

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

Oralna primjena dimetilfumarata od 25, 75 i 150 mg/kg/dan gravidnim ženkama kunića tijekom organogeneze nije imala utjecaja na embrio-fetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine tjelesne težine pri 7 puta preporučenoj dozi i povećanom pobačaju kod 16 puta preporučene doze na temelju AUC.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acidorezistentne mikrotablete

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

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

brilliant blue FCF (E133)
željezov oksid, žuti (E172)

Otisak na kapsuli (crna tinta)

šelak
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tvrde želučanootporne kapsule od 120 mg: 4 godine
Tvrde želučanootporne kapsule od 240 mg: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30ºC.
Blistere čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kapsule od 120 mg: 14 kapsula u PVC/PE/PVDC-PVC aluminijskim blister pakiranjima.
Kapsule od 240 mg: 56 ili 168 kapsula u PVC/PE/PVDC-PVC aluminijskim blister pakiranjima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. siječnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

DODATAK II

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek se nalaze na referentnom popisu datuma (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svih slijedećih nadopuna objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:
- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za primjenu kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30ºC
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

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

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

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

EU/1/13/837/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tecfidera 120 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TOPLINSKI ZATVORENA BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biogen Idec Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ujutro
Navečer
Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Simbol sunca
Simbol mjeseca

14 tvrdih želučanootpornih kapsula
Za primjenu kroz usta
Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece
Ne čuvati na temperaturi iznad 30ºC
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER FOLIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 120 mg
dimethylis fumaras

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih želučanootpornih kapsula
168 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za primjenu kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30ºC
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

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

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

Biogen Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tecfidera 240 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TOPLINSKI ZATVORENA BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biogen Idec Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ujutro
Navečer
Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Simbol sunca
Simbol mjeseca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER FOLIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tecfidera 240 mg
dimethylis fumaras

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Tecfidera i za što se koristi

Što je Tecfidera

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

Za što se koristi Tecfidera

Tecfidera se koristi za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS).
MS je dugotrajno stanje koje utječe na središnji živčani sustav (CNS), uključujući mozak i leđnu moždinu. Relapsno-remitirajuća MS je karakterizirana ponavljanim napadima (relapsima) simptoma živčanog sustava. Simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju teškoće pri hodanju, poremećaje ravnoteže i probleme s vidom. Ovi simptomi mogu u potpunosti nestati jednom kad je relaps prošao, ali neki problemi mogu i ostati.

Kako Tecfidera radi

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tecfideru

Nemojte uzimati Tecfideru:

- **ako ste alergični na dimetilfumarat** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Tecfidera može utjecati na **broj Vaših bijelih krvnih stanica**, na Vaše **bubrege** i **jetru**. Prije nego što počnete uzimati Tecfideru, liječnik će Vam raditi krvne pretrage kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica, te će provjeriti da Vaši bubrezi i jetra rade ispravno. Vaš liječnik će povremeno provoditi ove pretrage tijekom liječenja. Ukoliko Vam se broj bijelih krvnih stanica smanjuje tijekom liječenja, Vaš liječnik može razmotriti prekidanje Vašeg liječenja.

Obavijestite svog liječnika prije uzimanja Tecfidere ako imate:
- tešku bolest **bubrega**
- tešku bolest **jetre**
- bolest **želuca** ili **crijeva**
- ozbiljnu **upalu** (kao što je upala pluća).

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti ispod 18 godina starosti ne smiju uzimati Tecfideru. Sigurnost i učinkovitost Tecfidere u ovoj dobnoj skupini nisu poznati.

Drugi lijekovi i Tecfidera

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito:
- Lijekove koji sadrže **estere fumaratne kiseline** (fumarate) a koriste se za liječenje psorijaze.
- **Lijekove koju utječu na tjelesni imunološki sustav** uključujući **druge lijekove koji se koriste za liječenje MS-e,** kao fingolimod, natalizumab ili mitoksantron ili neki uobičajeni tretmani protiv **raka**.
- **Lijekove koji utječu na bubrege uključujući** i neke **antibiotike** (koji se koriste za liječenje infekcija), "**tablete za mokrenje**" (*diuretici*), **određene tablete protiv bolova** (kao što je ibuprofen i slični protuupalni lijekovi i lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta) i lijekove koji sadržavaju **litij.**
- **Oralni kontraceptivi** (također zvani "hormonski kontraceptivi ili "**pilule**"). Tecfidera može smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva. Dok uzimate Tecfideru koristite dodatno drugi oblik kontracepcije (kao što je kondom).
- **Cijepljenje** dano dok uzimateTecfideru može biti manje učinkovito nego uobičajeno. Uzimanje Tecfidere s nekim vrstama cjepiva (*živa cjepiva*) mogu uzrokovati da dobijete infekciju te ih stoga treba izbjegavati.

Tecfidera s hranom i alkoholom

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

Trudnoća i dojenje

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

Trudoća

Ne uzimajte Tecfideru ako ste trudni osim ako niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci sadržani u Tecfideri u majčino mlijeko. Tecfideru se ne smije uzimati dok dojite. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li prestati dojiti ili prestati koristiti Tecfideru. To uključuje razmatranje koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Učinak Tecfidere na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nije poznat. Vaš liječnik će Vam reći možete li s Vašom bolesti sigurno upravljati vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Tecfideru

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

Početna doza

120 mg dva puta na dan.
Početnu dozu uzimajte prvih 7 dana a zatim uzimajte redovnu dozu.

Redovna doza

240 mg dva puta na dan.

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

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

Ako uzmete više Tecfidere nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ako ste uzeli previše kapsula.

Ako ste zaboravili uzeti Tecfideru

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

Vrlo nizak broj limfocita – broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica) može biti smanjen tijekom dugog vremenskog razdoblja. Nizak broj bijelih krvnih stanica tijekom dugog vremenskog razdoblja može povećati Vaš rizik od infekcije, uključujući i rizik od rijetke infekcije mozga nazvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Simptomi mogu uključivati novu ili pogoršanu slabost na jednoj strani tijela; nespretnost; promjene vida, razmišljanja ili pamćenja; ili smetenost ili promjene osobnosti koje traju dulje od nekoliko dana.

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

Alergijske reakcije – one su manje česte i mogu se javiti u *do 1 na 100 osoba*

Crvenjenje lica ili tijela (*crvenilo uz osjećaj vrućine*) je vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba). Međutim, ako imate crvenilo uz osjećaj vrućine **i** jave se bilo koji od sljedećih znakova:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika
- piskanje, poteškoće u disanju ili nedostatak zraka

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

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u *više od 1 na 10 osoba:*
- crvenjenje lica ili tijela, osjećaj topline, vrućine, žarenja ili svrbeža (*crvenilo uz osjećaj vrućine*)
- mekane stolice *(proljev)*
- mučnina
- bolovi u želucu ili grčevi u želucu

→ **uzimanje lijeka s hranom** može pomoći u smanjenu gore opisanih nuspojava.

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

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

Česte nuspojave

Mogu se javiti u *do 1 na 10 osoba:*
- upala sluznice crijeva (*gastroenteritis*)
- povraćanje
- probavne tegobe (*dispepsija*)
- upala sluznice želuca (*gastritis*)
- poremećaj probavnog sustava
- osjećaj žarenja
- navala vrućine, osjećaj vrućine
- svrbež kože *(pruritus)*
- osip
- ružičaste ili crvene mrlje na koži *(eritem)*

Česte nuspojave koje se mogu javiti u testovima krvi ili mokraće

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

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

5. Kako čuvati Tecfideru

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji nakon „Rok valjanosti“/“EXP”.
Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30ºC.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tecfidera sadrži

Djelatna tvar je dimetilfumarat.
Tecfidera 120 mg: Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.
Tecfidera 240 mg: Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

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

Kako Tecfidera izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Danska

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

België/Belgique/Belgien **Lietuva**

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

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
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

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
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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 769946

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

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 00 52 50

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
MEDISON PHARMA SRL
Tel: + 40 31 7104035

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

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

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

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

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