

פברואר 2019

רופא/ה, רוקח/ת נכבדים,

הריני להודיעכם כי העלון של התכשיר עודכן :

**Tecfidera 120 mg gastro-resistant hard capsules** טקפידרה 120 מ"ג קפסולות קשות עמידות לפירוק בקיבה

**Tecfidera 240 mg gastro-resistant hard capsules** טקפידרה 240 מ"ג קפסולות קשות עמידות לפירוק בקיבה

#### QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:

##### Tecfidera 120mg capsule

Each capsule contains 120 mg dimethyl fumarate.

##### Tecfidera 240mg capsule

Each capsule contains 240 mg dimethyl fumarate.

#### התוויה מאושרת-

Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis

בעלון לרופא נעשו עדכונים בסעיפים הבאים :

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Flushing

In clinical trials, 34% of Tecfidera treated patients experienced flushing. In the majority of patients who experienced flushing, it was mild or moderate in severity. Data from healthy volunteer studies suggest that Tecfidera-associated flushing is likely to be prostaglandin mediated. A short course of treatment with 75 mg non-enteric coated acetylsalicylic acid may be beneficial in patients affected by intolerable flushing (see section 4.5). In two healthy volunteer studies, the occurrence and severity of flushing over the dosing period was reduced.

In clinical trials, 3 patients out of a total of 2,560 patients treated with Tecfidera experienced serious flushing symptoms that were probable hypersensitivity or anaphylactoid reactions. These events were not life-threatening, but led to hospitalisation. Prescribers and patients should be alert to this possibility in the event of severe flushing reactions (see sections 4.2, 4.5 and 4.8).

##### Anaphylactic reactions

Cases of anaphylaxis/anaphylactoid reaction have been reported following Tecfidera administration in



the post-marketing setting. Symptoms may include dyspnoea, hypoxia, hypotension, angioedema, rash or urticaria. The mechanism of dimethyl fumarate induced anaphylaxis is unknown. Reactions generally occur after the first dose, but may also occur at any time during treatment, and may be serious and life threatening. Patients should be instructed to discontinue Tecfidera and seek immediate medical care if they experience signs or symptoms of anaphylaxis. Treatment should not be restarted (see section 4.8).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Tecfidera has not been studied in combination with anti-neoplastic or immunosuppressive therapies and caution should, therefore, be used during concomitant administration. In multiple sclerosis clinical studies, the concomitant treatment of relapses with a short course of intravenous corticosteroids was not associated with a clinically relevant increase of infection

Concomitant administration of non-live vaccines according to national vaccination schedules may be considered during Tecfidera therapy. In a clinical study involving a total of 71 patients with relapsing remitting multiple sclerosis, patients on Tecfidera 240 mg twice daily for at least 6 months (n=38) or non-pegylated interferon for at least 3 months (n=33), mounted a comparable immune response (defined as  $\geq 2$ -fold increase from pre- to post-vaccination titer) to tetanus toxoid (recall antigen) and a conjugated meningococcal C polysaccharide vaccine (neoantigen), while the immune response to different serotypes of an unconjugated 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (T-cell independent antigen) varied in both treatment groups. A positive immune response defined as a  $\geq 4$ -fold increase in antibody titer to the three vaccines, was achieved by fewer subjects in both treatment groups. Small numerical differences in the response to tetanus toxoid and pneumococcal serotype 3 polysaccharide were noted in favour of non-pegylated interferon.

No clinical data are available on the efficacy and safety of live attenuated vaccines in patients taking Tecfidera. Live vaccines might carry an increased risk of clinical infection and should not be given to patients treated with Tecfidera unless, in exceptional cases, this potential risk is considered to be outweighed by the risk to the individual of not vaccinating.

During treatment with Tecfidera, simultaneous use of other fumaric acid derivatives (topical or systemic) should be avoided.

In humans, dimethyl fumarate is extensively metabolised by esterases before it reaches the systemic circulation and further metabolism occurs through the tricarboxylic acid cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. Potential drug interaction risks were not identified from *in vitro* CYP-inhibition and induction studies, a p-glycoprotein study, or studies of the protein binding of dimethyl fumarate and monomethyl fumarate (a primary metabolite of dimethyl fumarate).

Commonly used medicinal products in patients with multiple sclerosis, intramuscular interferon beta-1a and glatiramer acetate, were clinically tested for potential interactions with dimethyl fumarate and did not alter the pharmacokinetic profile of dimethyl fumarate.



Evidence from healthy volunteer studies suggests that Tecfidera-associated flushing is likely to be prostaglandin mediated. In two healthy volunteer studies, the administration of 325 mg (or equivalent) non-enteric coated acetylsalicylic acid, 30 minutes prior to Tecfidera, dosing over 4 days and over 4 weeks, respectively, did not alter the pharmacokinetic profile of Tecfidera. Potential risks associated with acetylsalicylic acid therapy should be considered prior to co-administration with Tecfidera. In patients with Relapsing Remitting MS. Long term (> 4 weeks) continuous use of acetylsalicylic acid has not been studied (see sections 4.4 and 4.8). Concurrent therapy with nephrotoxic medicinal products (such as aminoglycosides, diuretics, NSAIDs or lithium) may increase the potential of renal adverse reactions (e.g. proteinuria) in patients taking Tecfidera (see section 4.8).

Consumption of moderate amounts of alcohol did not alter exposure to Tecfidera and was not associated with an increase in adverse reactions. Consumption of large quantities of undiluted strong alcoholic drinks (more than 30% alcohol by volume) may lead to increased dissolution rates of Tecfidera and, therefore, may increase the frequency of gastrointestinal adverse reactions.

*In vitro* CYP induction studies did not demonstrate an interaction between Tecfidera and oral contraceptives. In an *in vivo* study, co-administration of Tecfidera with a combined oral contraceptive (norgestimate and ethinyl estradiol) did not elicit any relevant change in oral contraceptive exposure. No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestogens, however an effect of Tecfidera on their exposure is not expected.

#### 4.8 Undesirable effects

| MedDRA System Organ Class            | Adverse reaction  | Frequency category |
|--------------------------------------|---|--------------------|
| Infections and infestations          | Gastroenteritis   | Common             |
|                                      | Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) <sup>1</sup> | Not known          |
| Blood and lymphatic system disorders | Lymphopenia   | Common             |
|                                      | Leucopenia  | Common             |
| Immune system disorders              | Hypersensitivity  | Uncommon           |



| MedDRA System Organ Class              | Adverse reaction                       | Frequency category |
|--|--|--------------------|
|  | Anaphylaxis <sup>1</sup>               | Not known          |
|  | Dyspnoea <sup>1</sup>                  | Not known          |
|  | Hypoxia <sup>1</sup>                   | Not known          |
|  | Hypotension <sup>1</sup>               | Not known          |
|  | Angioedema <sup>1</sup>                | Not known          |
| Nervous system disorders               | Burning sensation                      | Common             |
| Vascular disorders                     | Flushing                               | Very common        |
|  | Hot flush                              | Common             |
| Gastrointestinal disorders             | Diarrhoea                              | Very common        |
|  | Nausea                                 | Very common        |
|  | Abdominal pain upper                   | Very common        |
|  | Abdominal pain                         | Very common        |
|  | Vomiting                               | Common             |
|  | Dyspepsia                              | Common             |
|  | Gastritis                              | Common             |
|  | Gastrointestinal disorder              | Common             |
| Hepatobiliary disorders                | Aspartate aminotransferase increased   | Common             |
|  | Alanine aminotransferase increased     | Common             |
|  | Drug-induced liver injury <sup>1</sup> | Not known          |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Pruritus                               | Common             |
|  | Rash                                   | Common             |
|  | Erythema                               | Common             |
| Renal and urinary disorders            | Proteinuria                            | Common             |



| MedDRA System Organ Class                            | Adverse reaction                 | Frequency category |
|--|----------------------------------|--------------------|
| General disorders and administration site conditions | Feeling hot                      | Common             |
| Investigations                                       | Ketones measured in urine        | Very common        |
|  | Albumin urine present            | Common             |
|  | White blood cell count decreased | Common             |

| Tecfidera 120mg  | Tecfidera 240mg   |
|--|---|
| <p><b><u>Microtablets:</u></b></p> <p><u>Core-</u></p> <p>Microcrystalline cellulose</p> <p>Dimethyl fumarate</p> <p>Talc</p> <p>Croscarmellose sodium</p> <p>Magnesium stearate</p> <p>Silica, colloidal anhydrous</p> <p><u>Seal coating-</u></p> <p>Methacrylic acid– methyl methacrylate copolymer 1:1</p> <p>Triethyl citrate</p> <p>Sodium laurel sulfate</p> <p><u>Enteric coating-</u></p> <p>Methacrylic acid–ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%</p> | <p><b><u>Microtablets:</u></b></p> <p><u>Core-</u></p> <p>Dimethyl fumarate</p> <p>Microcrystalline cellulose</p> <p>Silica, colloidal anhydrous</p> <p>Croscarmellose sodium</p> <p>Magnesium stearate</p> <p><u>Seal coating-</u></p> <p>Methacrylic acid methyl methacrylate copolymer 1:1</p> <p>Triethyl citrate</p> <p>Sodium laurel sulfate</p> <p><u>Enteric coating-</u></p> |



|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Talc, micronized                 | Methacrylic acid–ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30% |
| Triethyl citrate                 | Talc, micronized   |
| Polysorbate 80                   | Triethyl citrate   |
| Sodium laurilsulfate             | Polysorbate 80   |
| Simeticone                       | Sodium laurilsulfate   |
| <b><u>Gelatin capsule:</u></b>   | Simeticone   |
| <b><u>Body-</u></b>              | <b><u>Gelatin capsule:</u></b>                                 |
| Gelatin                          | <b><u>Body-</u></b>  |
| Titanium dioxide                 | Gelatin  |
| Black ink                        | Titanium dioxide   |
| <b><u>Cap-</u></b>               | Yellow iron oxide  |
| Gelatin                          | Brilliant blue FCF – FD&C blue 1                               |
| Titanium dioxide                 | Black ink  |
| Yellow iron oxide                | <b><u>Cap-</u></b>   |
| Brilliant blue FCF – FD&C blue 1 | Gelatin  |
| Black ink                        | Titanium dioxide   |
|                                  | Yellow iron oxide  |
|                                  | Brilliant blue FCF – FD&C blue 1                               |
|                                  | Black ink  |

### 6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging material.



בעלון לצרכן נעשה עדכון בסעיפים :

## 2. לפני שימוש בתרופה

**אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח :**

- תרופות המכילות פומרטים (נגזרות של חומצה פומרית) לטיפול בפסאורזיס
- תרופות המשפיעות על מערכת החיסון של הגוף, כולל תרופות נוספות לטיפול בטרשת נפוצה כגון fingolimod, natalizumab or mitoxantrone או תרופות לטיפול בסרטן
- חיסונים – לקיחת טקפידרה ביחד עם חיסונים מסוגים ספציפיים (חיסונים המורכבים מנגיפים חיים) עלול לגרום לזיהום ולכן צריך להימנע מלקיחתם. הרופא שלך ייעץ אילו סוגים אחרים של חיסון (חיסונים המורכבים מנגיפים מומתים) ינתנו. תרופות המשפיעות על הכליות כגון סוגים מסוימים של אנטיביוטיקה (אמינוגליקוזידים), משתנים, סוגים מסוימים של תרופות לכאבים והורדת חום (NSAIDs) או ליתיום עלולים בשילוב עם טקפידרה להגביר את הסיכון לתופעות לוואי בכליות

## 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בטקפידרה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי חמורות :

- ספירת לימפוציטים נמוכה באופן בינוני עד נמוכה מאוד - ספירת לימפוציטים (סוג של תא דם לבן) עשויה להיות נמוכה לאורך תקופה ממושכת. ספירה נמוכה של תאי דם לבנים במשך תקופה ארוכה עלולה להגביר את הסיכון לזיהום, כולל סיכון לזיהום מוח נדיר בשם PML progressive multifocal leukoencephalopathy. התסמינים של PML עשויים להיות דומים להתקף של טרשת נפוצה. התסמינים יכולים לכלול חולשה חדשה או החמרתה בצד אחד של הגוף; סרבול; שינויים בראיה, חשיבה, או זיכרון; או בלבול או שינויים באישיות הנמשכים יותר מכמה ימים.

**יש לפנות מיד לרופא.**

תגובות אלרגיות חמורות – השכיחות של תגובות אלרגיות חמורות לא ניתנות להערכה מהמידע הקיים (לא ידוע)

טקפידרה גורמת להסמקה של הפנים או הגוף בתדירות גבוהה מאוד, אולם אם אתה סובל מהסמקה המלווה בפריחה אדומה, חרלת ו באחד מהתסמינים הבאים :

- התנפחות הפנים, השפתיים, הפה והלשון
- צפופים, קשיי נשימה וקוצר נשימהסחרחורת, איבוד הכרה
- אלו יכולים לבטא תגובה אלרגית חמורה

## • יש להפסיק את השימוש ויש לפנות מיד לרופא.

- במידה ותופעת ההסמקה חמורה או מציקה פנה לרופא, ייתכן שהרופא יחליט על הורדה זמנית במינון התרופה.

תופעות לוואי שכיחות – תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100

דלקת של דופן המעי (גסטרואנטריטיס), תחושת שריפה, גלי חום, הקאות, קשיי עיכול (דיספסיה), דלקת של דופן הקיבה (גסטריטיס), הפרעות במערכת העיכול, פריחה, אדמומיות בעור (כתמים ורודים או אדומים-אריזמה), גרד בעור, תחושת חום.



תופעות לוואי שאינן שכיחות - תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000

תגובה אלרגית (רגישות יתר)

העלון לרופא והעלון לצרכן נמצאים בקישור וכן מפורסמים במאגר התרופות באתר משרד הבריאות.

בברכה,



מגר' חיה שליו  
רוקחת ממונה

