

# הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 05.2013)

תאריך 1/8/2017

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Tecfidera 240 151-80-33992-00

Tecfidera 120 151-79-33989-00

שם בעל הרישום מדיסון פארמה בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

## ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (please refer to section 5.1 for important information on the populations for which efficacy has been established).	Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis	<b>4.1 Therapeutic indications</b>
<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Tecfidera in children and adolescents aged 10 to 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of Tecfidera in children aged less than 10 years <del>in</del> for the indication of relapsing remitting multiple sclerosis.	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Tecfidera in children and adolescents aged 10 to 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of Tecfidera in children aged less than 10 years in multiple sclerosis.	<b>4.2 Posology and method of administration</b>

<p>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.</p> <p>Lymphopenia (lymphocyte counts <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>)</p>	<p>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.</p> <p>Lymphopenia (lymphocyte counts <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>)</p>	<p>4.3 Con ons</p>
<p><u>Blood/laboratory tests</u></p> <p>Tecfidera may decrease lymphocyte counts (see section 4.8). Tecfidera has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts and caution should be exercised when treating these patients.</p> <p>In clinical studies, 2% of patients experienced lymphocyte counts <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> with continued therapy.</p> <p>Prior to initiating treatment with Tecfidera, a recent complete blood count including lymphocytes should be available. Assessments of complete blood counts including lymphocytes are also recommended every 3 months of treatment for the first 2 years and every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated. If lymphocyte count drops to <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>, then therapy with Tecfidera should be interrupted. Alternative causes of lymphopenia must be ruled out. In case of severe and prolonged lymphopenia there is a risk of an opportunistic infection (as e.g. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) and in such a case therapy must be discontinued (see “contraindications”).</p> <p>Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused</p>	<p><u>Blood/laboratory tests</u></p> <p>Tecfidera may decrease lymphocyte counts (see section 4.8). Tecfidera has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts and caution should be exercised when treating these patients.</p> <p>In clinical studies, 2% of patients experienced lymphocyte counts <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math> with continued therapy.</p> <p>Prior to initiating treatment with Tecfidera, a recent complete blood count including lymphocytes should be available. Assessments of complete blood counts including lymphocytes are also recommended every 3 months of treatment for the first 2 years and every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated. If lymphocyte count drops to <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>, then therapy with Tecfidera should be interrupted. Alternative causes of lymphopenia must be ruled out. In case of severe and prolonged lymphopenia there is a risk of an opportunistic infection (as e.g. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) and in such a case therapy must be discontinued (see “contraindications”).</p>	<p>4.4 war pre</p>

by the JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, which may be fatal or result in severe disability. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold TECFIDERA and perform an appropriate diagnostic evaluation.

Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Changes in renal and hepatic laboratory tests have been seen in clinical trials in subjects treated with Tecfidera (see section 4.8). The clinical implications of these changes are unknown. Assessments of renal function (e.g. creatinine, blood urea nitrogen and urinalysis) and hepatic function (e.g. ALT and AST) are recommended prior to treatment initiation, after 3 and 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated.

Patients treated with Tecfidera may develop severe prolonged lymphopenia (see section 4.8). Tecfidera has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts and caution should be exercised when treating these patients. Prior to initiating treatment with Tecfidera, a current complete blood count, including lymphocytes, must be performed. If lymphocyte count is found to be below the normal range, thorough assessment of possible causes should be completed prior to initiation of treatment with Tecfidera.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, which may be fatal or result in severe disability. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold TECFIDERA and perform an appropriate diagnostic evaluation.

Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Changes in renal and hepatic laboratory tests have been seen in clinical trials in subjects treated with Tecfidera (see section 4.8). The clinical implications of these changes are unknown. Assessments of renal function (e.g. creatinine, blood urea nitrogen and urinalysis) and hepatic function (e.g. ALT and AST) are recommended prior to treatment initiation, after 3 and 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated.

After starting therapy, complete blood counts, including lymphocytes, must be performed every 3 months.

Consider interruption of Tecfidera in patients with lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  persisting for more than 6 months. The benefit/risk balance of the therapy should be reconsidered in discussion with the patient in the context of other therapeutic options available. Clinical factors, evaluation of any laboratory and imaging investigations could be included as part of this re-consideration. If treatment is continued despite a persistent lymphocyte count  $< 0.5 \times 10^9/L$ , enhanced vigilance is recommended (see also subsection on PML). Lymphocyte counts should be followed until recovery. Upon recovery and in the absence of alternative treatment options, decisions about whether or not to restart Tecfidera after treatment discontinuation should be based on clinical judgement.

Assess the benefit/risk in patients with lymphocyte counts  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  and  $< 0.8 \times 10^9/L$  for more than six months.

#### MR imaging

Before initiating treatment with Tecfidera, a baseline MRI should be available (usually within 3 months) as a reference. The need for further MRI scanning should be considered in accordance with national and local recommendations. MRI imaging may be considered as part of increased vigilance in patients considered at increased risk of PML. In case of clinical suspicion of PML, MRI should be performed immediately for diagnostic purposes.

### Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

PML cases have occurred with Tecfidera and other products containing fumarates in the setting of moderate to severe prolonged lymphopenia. PML is an opportunistic infection caused by John-Cunningham virus (JCV), which may be fatal or result in severe disability. PML can only occur in the presence of a JCV infection. If JCV testing is undertaken, it should be considered that the influence of lymphopenia on the accuracy of anti-JCV antibody test has not been studied in Tecfidera treated patients. It should also be noted that a negative anti JCV antibody test (in the presence of normal lymphocyte counts) does not preclude the possibility of subsequent JCV infection.

At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold Tecfidera and perform appropriate diagnostic evaluations. The symptoms of PML may be similar to an MS relapse. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

### Prior treatment with immunosuppressive or immunomodulating therapies

No studies have been performed evaluating the efficacy and safety of Tecfidera when switching patients from other disease modifying therapies to Tecfidera. The contribution of prior

immunosuppressive therapy to the development of PML in Tecfidera treated patients is unknown. When switching patients from another disease modifying therapy to Tecfidera, the half-life and mode of action of the other therapy should be considered in order to avoid an additive immune effect while at the same time, reducing the risk of reactivation of MS.

A complete blood count is recommended prior to initiating Tecfidera and regularly during treatment (see Blood/laboratory tests above).

Tecfidera can generally be started immediately after discontinuation of interferon or glatiramer acetate.

#### Infections

In phase III placebo-controlled studies, the incidence of infections (60% vs 58%) and serious infections (2% vs 2%) was similar in patients treated with Tecfidera or placebo, respectively. There was no increased incidence of serious infections observed in patients with lymphocyte counts  $<0.8 \times 10^9/L$  or  $<0.5 \times 10^9/L$ . During treatment with Tecfidera in the MS placebo controlled trials, mean lymphocyte counts decreased by approximately 30% from baseline at one year and then plateaued (see section 4.8). Mean lymphocyte counts remained within normal limits.

Patients with lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  were observed in  $<1\%$  of patients treated with placebo and 6% of patients treated with Tecfidera. In clinical studies (both controlled and uncontrolled), 9% of patients had lymphocyte counts  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  and  $<0.8 \times 10^9/L$  for at least six months. 2% of patients

#### Infections

In phase III placebo-controlled studies, the incidence of infections (60% vs 58%) and serious infections (2% vs 2%) was similar in patients treated with Tecfidera or placebo, respectively. There was no increased incidence of serious infections observed in patients with lymphocyte counts  $<0.8 \times 10^9/L$  or  $<0.5 \times 10^9/L$ . During treatment with Tecfidera in the MS placebo controlled trials, mean lymphocyte counts decreased by approximately 30% from baseline at one year and then plateaued (see section 4.8). Mean lymphocyte counts remained within normal limits.

If a patient develops a serious infection, suspending treatment with Tecfidera should be considered and the benefits and risks should be reassessed prior to re-initiation of therapy. Patients receiving Tecfidera should be instructed

4.4  
war  
pre

experienced lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained  $<0.5 \times 10^9/L$  with continued therapy. If therapy is continued in the presence of moderate to severe prolonged lymphopenia, the risk of an opportunistic infection, including Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) cannot be ruled out (please refer to subsection PML above for further details).

If a patient develops a serious infection, suspending treatment with Tecfidera should be considered and the benefits and risks should be reassessed prior to re-initiation of therapy. Patients receiving Tecfidera should be instructed to report symptoms of infections to a physician. Patients with serious infections should not start treatment with Tecfidera until the infection(s) is resolved.

*In vitro* CYP induction studies did not demonstrate an interaction between Tecfidera and oral contraceptives. In an ~~*in vivo* interaction studies have not been performed with oral contraceptives~~ 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. ~~Even though an interaction is not expected, non-hormonal contraceptive measures should be considered with Tecfidera (see section 4.6).~~

to report symptoms of infections to a physician. Patients with serious infections should not start treatment with Tecfidera until the infection(s) is resolved.

*In vitro* CYP induction studies did not demonstrate an interaction between Tecfidera and oral contraceptives. *In vivo* interaction studies have not been performed with oral contraceptives. Even though an interaction is not expected, non-hormonal contraceptive measures should be considered with Tecfidera (see section 4.6).

4.5  
oth  
pro  
form

MedDRA System Organ Class	Adverse reaction	Frequency category
Infections and infestations	Gastroenteritis	Common
	Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	Common
	Leucopenia	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
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
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Common
	Rash	Common
	Erythema	Common
Renal and urinary disorders	Proteinuria	Common
General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Common
Investigations	Ketones measured in urine	Very common
	Albumin urine present	Common
	Aspartate aminotransferase increased	Common
	Alanine aminotransferase increased	Common
	White blood cell count decreased	Common

*Haematological*

In the placebo-controlled studies, most patients (>98%) had normal lymphocyte values prior to initiating treatment. Upon

MedDRA System Organ Class	Adverse reaction	Frequency category
Infections and infestations	Gastroenteritis	Common
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	Common
	Leucopenia	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
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
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Common
	Rash	Common
	Erythema	Common
Renal and urinary disorders	Proteinuria	Common
General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Common
Investigations	Ketones measured in urine	Very common
	Albumin urine present	Common
	Aspartate aminotransferase increased	Common
	Alanine aminotransferase increased	Common
	White blood cell count decreased	Common

*Haematological*

In the placebo-controlled studies, most patients (>98%) had normal lymphocyte values prior to initiating treatment.

4.8  
effe

4.8  
effe



<p>treatment with Tecfidera, mean lymphocyte counts decreased over the first year with a subsequent plateau. On average, lymphocyte counts decreased by approximately 30% of baseline value. Mean and median lymphocyte counts remained within normal limits. Lymphocyte counts <math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math> were observed in <math>&lt;1\%</math> of patients treated with placebo and 6% of patients treated with Tecfidera. A lymphocyte count <math>&lt;0.2 \times 10^9/l</math> was observed in 1 patient treated with Tecfidera and in no patients treated with placebo. In uncontrolled and controlled clinical studies, 2% of patients experienced lymphocyte counts <math>&lt;0.5 \times 10^9/L</math> for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained <math>&lt;0.5 \times 10^9/L</math> with continued therapy.</p> <p>The incidence of infections (58% versus 60%) and serious infections (2% versus 2%) was similar in patients treated with placebo or Tecfidera. An increased incidence of infections and serious infections was not observed in patients with lymphocyte counts <math>&lt;0.8 \times 10^9/l</math> or <math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math>. Progressive multifocal leukoencephalopathy PML has occurred in the setting of moderate to severe and prolonged lymphopenia. (Please refer to section 4.4). A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of therapy.</p>	<p>Upon treatment with Tecfidera, mean lymphocyte counts decreased over the first year with a subsequent plateau. On average, lymphocyte counts decreased by approximately 30% of baseline value. Mean and median lymphocyte counts remained within normal limits. Lymphocyte counts <math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math> were observed in <math>&lt;1\%</math> of patients treated with placebo and 6% of patients treated with Tecfidera. A lymphocyte count <math>&lt;0.2 \times 10^9/l</math> was observed in 1 patient treated with Tecfidera and in no patients treated with placebo. In uncontrolled and controlled clinical studies, 2% of patients experienced lymphocyte counts <math>&lt;0.5 \times 10^9/L</math> for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained <math>&lt;0.5 \times 10^9/L</math> with continued therapy.</p> <p>The incidence of infections (58% versus 60%) and serious infections (2% versus 2%) was similar in patients treated with placebo or Tecfidera. An increased incidence of infections and serious infections was not observed in patients with lymphocyte counts <math>&lt;0.8 \times 10^9/l</math> or <math>&lt;0.5 \times 10^9/l</math>. Progressive multifocal leukoencephalopathy has occurred in the setting of severe and prolonged lymphopenia. A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of therapy.</p>
<p>No cases of overdose have been reported. Cases of overdose with Tecfidera have been reported. The symptoms described in these cases were consistent with the known adverse event profile of Tecfidera. There are no known therapeutic interventions to enhance elimination of Tecfidera nor</p>	<p>No cases of overdose have been reported</p>

is there a known antidote. In the event of overdose, it is recommended that symptomatic supportive treatment be initiated as clinically indicated.

Toxicology

Nonclinical studies in rodent, rabbits, and monkeys were conducted with a dimethyl fumarate suspension (dimethyl fumarate in 0.8% hydroxypropyl methylcellulose) administered by oral gavage. The chronic dog study was conducted with oral administration of the dimethyl fumarate capsule.

Kidney changes were observed after repeated oral administration of dimethyl fumarate in mice, rats, dogs, and monkeys. Renal tubule epithelial regeneration, suggestive of injury, was observed in all species. Renal tubular hyperplasia was observed in rats with life time dosing (2-year study). ~~Cortical atrophy was observed in dogs that received daily oral doses of dimethyl fumarate for 11 months, the margin calculated for cortical atrophy was observed at 3 times the recommended dose based on AUC. In monkeys that received daily oral doses of dimethyl fumarate for 12 months, and monkeys, and single cell necrosis and interstitial fibrosis were observed in monkeys that received daily oral doses of dimethyl fumarate for 12 months, at 2 times the recommended dose, based on AUC. Interstitial fibrosis and cortical atrophy were observed at 6 times the recommended dose based on AUC.~~ The relevance of these findings to humans is not known.

In the testes, degeneration of the seminiferous epithelium was seen in rats and dogs. The findings were observed at approximately the recommended dose in rats and 36 times the recommended dose in

Toxicology

Nonclinical studies in rodent, rabbits, and monkeys were conducted with a dimethyl fumarate suspension (dimethyl fumarate in 0.8% hydroxypropyl methylcellulose) administered by oral gavage. The chronic dog study was conducted with oral administration of the dimethyl fumarate capsule.

Kidney changes were observed after repeated oral administration of dimethyl fumarate in mice, rats, dogs, and monkeys. Renal tubule epithelial regeneration, suggestive of injury, was observed in all species. Renal tubular hyperplasia was observed in rats with life time dosing (2-year study). Cortical atrophy was observed in dogs and monkeys, and single cell necrosis and interstitial fibrosis were observed in monkeys that received daily oral doses of dimethyl fumarate for 12 months, at 6 times the recommended dose based on AUC. The relevance of these findings to humans is not known.

In the testes, degeneration of the seminiferous epithelium was seen in rats and dogs. The findings were observed at approximately the recommended dose in rats and 6 times the recommended dose in dogs (AUC basis). The relevance of these findings to humans is not known.

5.3  
safe

מצ"ב העלון, שבו מסומנות  
ההחמרות המבוקשות על רקע  
צהוב.

dogs (AUC basis). The relevance of these findings to humans is not known.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

## הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך 15/01/2017

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Tecfidera 240 151-80-33992-00

Tecfidera 120 151-79-33989-00

שם בעל הרישום מדיסון פארמה בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 18. לא קיים מידע לגבי הבטיחות והיעילות של טקפידרה בקבוצת גיל זו.	התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 18.	
טקפידרה מיועדת לטיפול בחולים מבוגרים בטרשת נפוצה התקפית הפוגתית.	טקפידרה מיועדת לטיפול בחולים מבוגרים בטרשת נפוצה התקפית	1

<p>טרשת נפוצה הינה מחלה כרונית המשפיעה על מערכת העצבים המרכזית, לרבות המוח וחוט השדרה. טרשת נפוצה התקפית הפוגתית מאופיינת בהתקפים חוזרים (נשנים) של תסמיני מערכת עצבים. התסמינים משתנים מחולה לחולה, אבל בדרך כלל כוללים קשיים בהליכה, תחושה של חוסר שיווי משקל וקשיים חזותיים. תסמינים אלה עלולים להיעלם לחלוטין כאשר ההתקף חולף, אבל חלק מהבעיות עשויות להישאר.</p> <p><b>קבוצה תרפויטית:</b> תרופה המשפיעה על מערכת העצבים.</p> <p><b>איך טקפידרה פועלת</b></p> <p>נראה כי טקפידרה עובדת באמצעות הפסקת מערכת החיסון מלפגוע במוח ובחוט השדרה. זה עשוי גם למנוע התדרדרות עתידית של מחלתך</p>	<p>הפוגתית.</p> <p><b>קבוצה תרפויטית:</b> תרופה המשפיעה על מערכת העצבים.</p>	
<p><b>איך להשתמש בתרופה אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה</li> <li><del>הינך סובל מלימפופניה</del></li> </ul>	<p><b>איך להשתמש בתרופה אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה</li> <li>הינך סובל מלימפופניה</li> </ul>	2
<p><b>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.</b> במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>תרופות המכילות פומרטים (נגזרות של חומצה פומרית) לטיפול בפסאורזיס</li> <li>תרופות המשפיעות על מערכת החיסון של הגוף, כולל תרופות נוספות לטיפול בטרשת נפוצה כגון fingolimod, natalizumab or mitoxantrone או תרופות לטיפול בסרטן</li> <li>חיסונים – טקפידרה עלולה להפחית מיעילות של חיסונים ועלולה להגביר את הסיכון לזיהום בחיסונים של נגיפים חיים ועל כן יש להימנע.</li> <li>תרופות המשפיעות על הכליות כגון סוגים מסוימים של אנטיביוטיקה (אמינוגליקוזידים), משתנים, סוגים מסוימים של</li> </ul>	<p><b>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.</b> במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>תרופות המכילות פומרטים (נגזרות של חומצה פומרית) לטיפול בפסאורזיס</li> <li>תרופות המשפיעות על מערכת החיסון של הגוף, כולל תרופות נוספות לטיפול בטרשת או תרופות לטיפול בסרטן</li> <li>חיסונים – טקפידרה עלולה להפחית מיעילות של חיסונים ועלולה להגביר את הסיכון לזיהום בחיסונים של נגיפים חיים ועל כן יש להימנע.</li> <li>תרופות המשפיעות על הכליות כגון סוגים מסוימים של אנטיביוטיקה (אמינוגליקוזידים),</li> </ul>	2

תרופות לכאבים והורדת חום (NSAIDs) או ליתיום עלולים בשילוב עם טקפידרה להגביר את הסיכון לתופעות לוואי בכליות

- גלולות למניעת הריון – טקפידרה עלולה להפחית מייעילות הגלולות. יש להשתמש באמצעי מניעה נוסף (כגון קונדום) בזמן הטיפול בטקפידרה.

משתנים, סוגים מסוימים של תרופות לכאבים והורדת חום (NSAIDs) או ליתיום עלולים בשילוב עם טקפידרה להגביר את הסיכון לתופעות לוואי בכליות

- גלולות למניעת הריון – טקפידרה עלולה להפחית מייעילות הגלולות. יש להשתמש באמצעי מניעה נוסף (כגון קונדום) בזמן הטיפול בטקפידרה.

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 להפסיק את השימוש ויש לפנות מיד לרופא.

- תגובות אלרגיות- מופיעות לעיתים לא שכיחות ומשפיעות על עד 1 מתוך 100 אנשים.

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

- התנפחות הפנים, השפתיים, הפה והלשון
- צפצופים, קשיי נשימה וקוצר נשימה

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

במידה ותופעת ההסמקה חמורה או מציקה פנה לרופא, ייתכן שהרופא יחליט על

#### 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:

- תגובות אלרגיות- מופיעות לעיתים לא שכיחות ומשפיעות על עד 1 מתוך 100 אנשים. טקפידרה גורמת להסמקה של הפנים או הגוף בתדירות גבוהה מאוד, אולם אם אתה סובל מהסמקה המלווה באחד מהתסמינים הבאים:
  - התנפחות הפנים, השפתיים, הפה והלשון
  - צפצופים, קשיי נשימה וקוצר נשימה

#### 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 נוספות:

מופיעות לעיתים קרובות מאד (יותר מ-10:1):  
הסמקה של הפנים או הרגשת חום, צריבה או גירוד בגוף, שלשול, בחילה, כאבי בטן. נטילת טקפידרה עם אוכל יכולה לסייע להפחית תופעות לוואי אלה.  
בבדיקת שתן עלולים להופיע קטונים.  
מופיעות לעיתים קרובות (בין 1:10 ל-1:100):  
תחושת שריפה, גלי חום, קשיי עיכול (דיספסיה), דלקת הקיבה

<p>הורדה זמנית במינון התרופה.</p> <p><b>תופעות לוואי נוספות:</b>  מופיעות לעיתים קרובות מאד (יותר מ-10: 1):  הסמקה של הפנים או הרגשת חום, צריבה או גירוד בגוף, שלשול, בחילה, כאבי בטן  <b>או התכווצויות בבטן</b>. נטילת טקפידרה עם אוכל יכולה לסייע להפחית תופעות לוואי  אלה.</p> <p>בבדיקת שתן עלולים להופיע קטונים.  מופיעות לעיתים קרובות (בין 1: 10 ל-1: 100):  <b>דלקת של דופן המעי (גסטרואנטריטיס)</b>, תחושת שריפה, גלי חום, <b>הקאות</b>, קשיי  עיכול (דיספסיה), <b>דלקת של דופן הקיבה (גסטריטיס)</b>, הפרעות במערכת העיכול,  פריחה, אדמומיות בעור, גרד בעור, תחושת חום.</p> <p>תופעות לוואי נפוצות המופיעות בבדיקות דם או שתן:  ירידה בספירה הלבנה (לויקופניה, לימפופניה) בדם. ירידה בכמות תאי הדם הלבנים  עלולה להצביע על כך שהגוף פחות מסוגל להיאבק בזיהומים. אם הנך סובל מזיהום  רציני (כגון דלקת ריאות) יש לפנות מיד לרופא.  חלבון (אלבומין) בשתן  עלייה ברמות אנזימי <b>(ALT, AST)</b> הכבד בדם.</p>	<p>הפרעות במערכת העיכול, פריחה, אדמומיות בעור, גרד בעור,  תחושת חום.</p> <p>תופעות לוואי נפוצות המופיעות בבדיקות דם או שתן:  ירידה בספירה הלבנה (לויקופניה, לימפופניה) בדם. ירידה בכמות  תאי הדם הלבנים עלולה להצביע על כך שהגוף פחות מסוגל להיאבק  בזיהומים. אם הנך סובל מזיהום רציני (כגון דלקת ריאות) יש לפנות  מיד לרופא.  חלבון (אלבומין) בשתן  עלייה ברמות אנזימי הכבד בדם.</p>	
--	---	--

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה.**