

**KONTAKT DLA MEDIÓW:**

Catherine Falcetti  
+1 781.464.3260  
public.affairs@biogen.com

**KONTAKT DLA INWESTORÓW:**

Dr Carlo Tanzi  
+1 781.464.2442  
IR@biogen.com

**NOWE DANE WSKAZUJĄ NA SILNE, DŁUGOTRWAŁE DZIAŁANIE LEKU  
TECFIDERA® (FUMARANU DIMETYLU) U PACJENTÓW Z NOWO  
ZDIAGNOZOWANYM I WCZESNYM STWARDNIENIEM ROZSIANYM**

- Lek TECFIDERA istotnie zmniejszał aktywność zapalną choroby w przebiegu SM -*
- Wykazano długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo leku TECFIDERA na podstawie danych pochodzących z sześciolletniej obserwacji pacjentów w ramach badania ENDORSE -*

**Cambridge, Massachusetts, Stany Zjednoczone – 12 października 2015 r.** –Biogen (NASDAQ: BIIB) przedstawiła podczas XXXI Kongresu Europejskiego Komitetu na rzecz Leczenia i Badań w Stwardnieniu Rozsianym (ECTRIMS) w Barcelonie, w Hiszpanii (w dniach 7 - 10 października) nowe dane, które dodatkowo potwierdzą udowodnioną skuteczność i dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku TECFIDERA® (fumaranu dimetylu) w szerokiej grupie pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS). Omawiane dane wskazują, że lek TECFIDERA istotnie zmniejsza liczbę rzutów stwardnienia rozsianego (SM) oraz opóźnia postęp niepełnosprawności u pacjentów ze nowo zdiagnozowaną chorobą oraz u pacjentów z chorobą na wczesnym etapie rozwoju; to działanie utrzymywało się w okresie sześciu lat obserwacji.

W trakcie Kongresu ECTRIMS zostały także przedstawione nowe dane dotyczące analizy post-hoc, w której lek TECFIDERA istotnie zmniejszał kluczowe zapalne parametry choroby w porównaniu z octanem glatirameru (GA)<sup>i</sup>, a w oddzielnej analizie wykazano korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku TECFIDERA w trakcie sześciolletniej obserwacji w ramach badania ENDORSE.

„Wykazano, że stosowanie silnej, skutecznej terapii na wczesnym etapie rozwoju choroby, w przypadku rozpoczęcia leczenia przed wystąpieniem postępu SM i wywołaniem nieodwracalnych uszkodzeń, prowadzi do poprawy odległego rokowania pacjentów,” powiedział profesor Ralf Gold, kierownik Oddziału Neurologii w Szpitalu Św. Józefa/Uniwersytetu Ruhry w Bochum. „Wyniki przedstawione w trakcie Kongresu ECTRIMS wskazują, że pacjenci, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem TECFIDERA znajdowali się na wczesnym etapie rozwoju choroby, uzyskali istotne zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby i postępu niepełnosprawności wraz z upływem czasu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.”

### ***Wysoka skuteczność u pacjentów z SM na wczesnym etapie rozwoju***

Analiza badań fazy 3, DEFINE i CONFIRM, wskazuje, że lek TECFIDERA wywiera istotny wpływ na parametry kliniczne u pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli leczenie na wczesnym etapie rozwoju choroby, co zdefiniowano jako wyjściowy wynik w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (EDSS)  $\leq 2,0$  (wskazujący na minimalną niepełnosprawność lub brak niepełnosprawności). W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u pacjentów leczonych lekiem TECFIDERA doszło do zmniejszenia rocznego wskaźnika częstości rzutów choroby (ARR) o 63% ( $p < 0,0001$ ) oraz do zmniejszenia ryzyka potwierdzonej, 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności o 40% ( $p = 0,0066$ ).

### ***Zmniejszenie parametrów zapalnych choroby***

Analiza post-hoc podgrupy pacjentów uczestniczących w badaniach obrazowych metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z badania fazy 3 CONFIRM wykazała, że lek TECFIDERA istotnie zmniejszał kluczowe zapalne parametry choroby w porównaniu z GA (20 mg w postaci podskórnych wstrzyknięć raz na dobę). W badaniu CONFIRM, w którym porównywano lek TECFIDERA z placebo, była także grupa porównawcza, w której porównywano GA i placebo.

W tej analizie aktywność zapalną choroby mierzono z użyciem nowego złożonego punktu końcowego, który obejmował obecność rzutów choroby, zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd<sup>+</sup>) oraz nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych. Zdarzenie definiowano jako rzut choroby, obecność zmiany Gd<sup>+</sup> lub nowej/powiększającej się zmiany w obrazach T2-zależnych w określonym przedziale czasowym, w okresie dwóch lat (tygodnie 0–24, 24–48 lub 48–96). Uznawano, że u pacjenta nie występowała aktywność zapalna choroby, jeśli w danym przedziale czasowym i w poprzednich przedziałach czasowych nie stwierdzano zdarzenia. Pacjentów oceniano w kierunku aktywności zapalnej choroby przez cały czas utrzymywania się zagrożenia aktywnością choroby.

Uzyskane wyniki wskazują, że u większego odsetka pacjentów leczonych lekiem TECFIDERA nie występowała aktywność zapalna choroby we wszystkich przedziałach czasowych, w okresie dwóch lat obserwacji:

- 36% pacjentów w grupie leku TECFIDERA w porównaniu z 29% pacjentami w grupie GA w tygodniach 0 - 24
- 34% pacjentów w grupie leku TECFIDERA w porównaniu z 23% pacjentami w grupie GA w tygodniach 24 - 48
- 21% pacjentów w grupie leku TECFIDERA w porównaniu z 16% pacjentami w grupie GA w tygodniach 48 - 96

Całkowity hazard względny (HW) (95% przedział ufności [CI] dla leku TECFIDERA w porównaniu z GA wynosił 0,77 (0,59–0,99;  $p = 0,0446$ ), a całkowity HR (95% CI) dla leku TECFIDERA w porównaniu z placebo był równy 0,60 (0,46–0,79;  $p = 0,0002$ ).

„Dane w dalszym ciągu wskazują, że lek TECFIDERA zmniejsza niepełnosprawność i liczbę rzutów choroby na wczesnym etapie rozwoju choroby - a to oznacza, że może pomóc w zwolnieniu progresji tej okaleczającej choroby, co ma szczególnie duże znaczenie u pacjentów ze nowo zdiagnozowaną chorobą i będących na wczesnym etapie jej rozwoju,” powiedział dr. Gilmore O’Neill, wiceprezes Działu badań i rozwoju w stwardnieniu rozsianym w firmie

Biogen. „Obecnie dysponujemy danymi klinicznymi z ponad sześcioletniego okresu obserwacji, potwierdzającymi silną, trwałą skuteczność oraz dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku TECFIDERA; ten lek był stosowany przez ponad 170 000 pacjentów na całym świecie<sup>ii</sup>, co czyni go najczęściej przepisywanym doustnym lekiem na SM na świecie”.

### ***Trwała długoterminowa skuteczność i dobrze scharakteryzowane bezpieczeństwo***

Uaktualnione dane dotyczące sześcioletniej obserwacji w ramach zintegrowanej analizy post-hoc badań fazy 3 DEFINE, CONFIRM i ENDORSE wskazują, że długotrwałe leczenie lekiem TECFIDERA prowadziło do uzyskania silnego i trwałego wpływu na częstość występowania rzutów choroby i progresję niesprawności u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą (co zdefiniowano jako pacjentów, u których SM rozpoznano w okresie jednego roku przed włączeniem do badania DEFINE lub CONFIRM, przy braku wcześniejszego leczenia lub przy wcześniejszym leczeniu samymi kortykosteroidami).

W trakcie sześciu lat trwania badania (dwóch lat w badaniach DEFINE i CONFIRM oraz czterech lat w następczym badaniu ENDORSE), wskaźnik ARR u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie lekiem TECFIDERA na początku badania (n=85) utrzymywał się na niskim poziomie 0,14 (0,10–0,19). U pacjentów, których przestawiono z placebo na lek TECFIDERA, wskaźnik ARR uległ istotnemu obniżeniu z 0,26 (0,18–0,37) w okresie stosowania placebo (rok zerowy do drugiego) do 0,10 (0,06–0,16) w okresie stosowania leku TECFIDERA (rok trzeci do szóstego), co odpowiada 61% redukcji ryzyka.

Odsetek pacjentów z potwierdzoną nieprawnością w okresie 24 tygodni po sześciu latach leczenia lekiem TECFIDERA był równy 15,7 procent w porównaniu z 24,3 procentami u pacjentów, u których włączono leczenie lekiem TECFIDERA w trzecim roku badania. To odpowiada 49% redukcji ryzyka niesprawności (p=0,0397) w szóstym roku u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie lekiem TECFIDERA od początku udziału w badaniu w porównaniu z pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie po dwóch latach otrzymywania placebo.

Dodatkowe wyniki badania przedłużonego ENDORSE wskazują, że korzystny ogólny stosunek korzyści do ryzyka leku TECFIDERA utrzymywał się na stałym poziomie u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie, w tym u pacjentów leczonych przez okres do ośmiu lat.

Szczegółowe dane dotyczące prezentacji:

- Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Early Multiple Sclerosis: Post-Hoc Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies According to Baseline Disability (Skuteczność preparatu fumaranu dimetylu o opóźnionym uwalnianiu we wczesnym stwardnieniu rozsianym: analiza post-hoc badań fazy 3, DEFINE i CONFIRM, w zależności od wyjściowego poziomu niesprawności) – *Plakat P565 – czwartek, 8 października – godz. 15:45-17:00 czasu środkowoeuropejskiego letniego (CEST)*
- Longer-Term Follow-Up of the Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with RRMS: An Integrated Analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE (Dłuższa obserwacja skuteczności preparatu fumaranu dimetylu o opóźnionym uwalnianiu u pacjentów ze świeżo rozpoznanym RRMS: zintegrowana

analiza badań DEFINE, CONFIRM i ENDORSE) – *Plakat P564 – czwartek, 8 października – godz. 15:45-17:00 czasu CEST*

- Long-Term Follow-Up of the Safety of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in RRMS: Interim Results from the ENDORSE Extension Study (Długotrwała obserwacja bezpieczeństwa preparatu fumaranu dimetylu o opóźnionym uwalnianiu w RRMS: wyniki analizy cząstkowej badania przedłużonego ENDORSE) – *Plakat P544 – czwartek, 8 października – godz. 15:45-17:00 czasu CEST*
- Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Versus Glatiramer Acetate on a Novel Composite Outcome Measure of Inflammatory Disease Activity: Post-Hoc Analysis of the CONFIRM Study (Skuteczność preparatu fumaranu dimetylu o opóźnionym uwalnianiu w porównaniu z octanem glatirameru pod względem wpływu na nowy złożony parameter aktywności zapalnej choroby: analiza post-hoc badania CONFIRM) – *Plakat P1063 – piątek, 9 października – godz. 15:30-17:00 czasu CEST*

### **Informacje o badaniu ENDORSE**

ENDORSE to będące w toku, ogólnoswiatowe badanie przedłużone fazy 3, z zaślepieniem dawki leku, prowadzone w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia lekiem TECFIDERA (w dawce 240 mg, podawanej dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę). Do badania włączono 1738 pacjentów z RRMS, którzy ukończyli badania DEFINE lub CONFIRM. Pacjenci, którzy otrzymywali lek TECFIDERA w badaniu DEFINE lub CONFIRM, kontynuowali otrzymywanie tej samej dawki (podawanej dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) w badaniu ENDORSE. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali placebo lub GA (tylko w badaniu CONFIRM), byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lek TECFIDERA dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę. Po rejestracji dawki 240 mg podawanej dwa razy na dobę leku TECFIDERA, wszyscy uczestnicy biorący udział w tym badaniu otrzymywali lek TECFIDERA w dawce 240 mg podawanej dwa razy na dobę, z zastosowaniem metody otwartej próby. Pacjenci uczestniczący w badaniu ENDORSE będą obserwowani przez okres do ośmiu lat.

Pierwszorzędownym celem badania jest ocena profilu bezpieczeństwa długotrwałe podawanego leku TECFIDERA. Cele drugorzędowe to: ocena wpływu długotrwałego podawania leku TECFIDERA na kliniczne parametry skuteczności oraz zmiany SM w mózgu w obrazowaniu metodą MRI oraz wpływ leku TECFIDERA na parametry jakości życia.

### **Informacje o badaniach DEFINE i CONFIRM**

Badanie DEFINE (Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN relapsing-remitting MS, Określanie skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu podawanego doustnie w postaci rzutowo-remisyjnej SM) było ogólnoswiatowym, dwuletnim, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3, prowadzonym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontroli placebo i porównania dawek, do którego włączono ponad 1200 pacjentów z RRMS w 198 ośrodkach, w 28 krajach. W tym badaniu oceniano lek TECFIDERA (w dawce 240 mg, podawanej dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) w porównaniu z placebo. Pierwszorzędownym celem badania było określenie, czy lek TECFIDERA jest skuteczny w zmniejszeniu odsetka pacjentów, u których wystąpił rzut choroby w okresie dwóch lat obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmniejszenie: liczby nowych lub

powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych i zmian Gd<sup>+</sup> w ocenie metodą MRI; wskaźnika ARR oraz progresji niesprawności ocenianej na podstawie skali EDSS. Oceniano także bezpieczeństwo i tolerancję leku TECFIDERA.

Badanie CONFIRM (COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS, Lek porównawczy i fumaran podawany doustnie w postaci rzutowo-remisyjnej SM) było ogólnoświatowym, dwuletnim, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy 3 prowadzonym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontroli placebo i porównania dawek, do którego włączono ponad 1400 pacjentów z RRMS w 200 ośrodkach w 28 krajach. W tym badaniu porównywano lek TECFIDERA (w dawce 240 mg, podawanej dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) z placebo oraz uwzględniono grupę porównawczą, w której stosowano octan glatirameru (GA, 20 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawanym raz na dobę) w porównaniu z placebo. Pierwszorzędowym celem badania było określenie, czy lek TECFIDERA jest skuteczny w zmniejszeniu odsetka rzutów klinicznych choroby w okresie dwóch lat obserwacji, w porównaniu z placebo. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmniejszenie w okresie dwóch lat: liczby nowych lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych i liczby nowych nieulegających wzmocnieniu zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych (badania metodą MRI wykonywano w kohorcie ośrodków); odsetka pacjentów, u których wystąpił rzut choroby oraz progresji niesprawności ocenianej na podstawie skali EDSS. Oceniano także bezpieczeństwo i tolerancję leku TECFIDERA.

### **Informacje o leku TECFIDERA®**

Lek TECFIDERA to podawany doustnie preparat do leczenia postaci rzutowych SM, w tym postaci rzutowo-remisyjnej SM, najczęstszej formie SM. Lek TECFIDERA jest obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, Unii Europejskiej, Kanadzie, Australii i Szwajcarii. W ramach szeroko zakrojonego programu badań klinicznych oraz po dopuszczeniu do obrotu w Stanach Zjednoczonych w marcu 2013 roku, ponad 170 000 pacjentów było leczonych lekiem TECFIDERA na całym świecie<sup>ii</sup>.

Wykazano, że lek TECFIDERA zmniejsza częstość występowania rzutów SM, zwalnia progresję niesprawności oraz liczbę zmian SM w mózgu, równocześnie wykazując korzystny stosunek korzyści do ryzyka w szerokiej grupie pacjentów z rzutowymi postaciami SM<sup>iii</sup>. W badaniach klinicznych najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku TECFIDERA były uderzenia gorąca i zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego. Inne działania niepożądane obejmowały zmniejszenie średniej liczby limfocytów w pierwszym roku leczenia, która następnie osiągnęła plateau. Lek TECFIDERA jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na fumaran dimetylu lub którąkolwiek z substancji pomocniczych leku TECFIDERA. U pacjentów otrzymujących lek TECFIDERA stwierdzano rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii.

Skuteczność i bezpieczeństwo leku TECFIDERA badano w dużym, ogólnoświatowym programie klinicznym, obejmujących będące w toku długotrwałe badanie przedłużone. Uważa się, że lek TECFIDERA zapewnia nowe podejście do leczenia SM, dzięki aktywacji szlaku Nrf2, aczkolwiek dokładny mechanizm działania tego leku jest nieznan. Ten szlak umożliwia

komórce obronę przed zapaleniem i stresem oksydacyjnym spowodowanym przez zaburzenia takie jak SM.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa można znaleźć w pełnej Charakterystyce Produktu Leczniczego

### **Informacje o firmie Biogen**

Dzięki wiodącym badaniom naukowym i lekom, firma Biogen zajmuje się odkrywaniem, opracowywaniem i dostarczaniem pacjentom na całym świecie innowacyjnych terapii do leczenia chorób neurodegeneracyjnych, zaburzeń hematologicznych i zaburzeń autoimmunologicznych. Założona w 1978 roku firma Biogen jest jedną z najstarszych na świecie niezależnych firm biotechnologicznych. Pacjenci na całym świecie korzystają z wiodących terapii stwardnienia rozsianego i innowacyjnych metod leczenia hemofilii firmy Biogen. Informacje o produktach, komunikaty prasowe i dodatkowe informacje dotyczące firmy Biogen można znaleźć na stronie internetowej <http://www.biogen.com>.

### **Safe Harbor**

W niniejszym komunikacie prasowym znajdują się stwierdzenia dotyczące przyszłości, w tym stwierdzenia dotyczące potencjalnych korzyści ze stosowania leku TECFIDERA u pacjentów ze świeżo rozpoznany SM lub SM we wczesnym stadium rozwoju. Tym stwierdzeniom dotyczącym przyszłości mogą towarzyszyć takie słowa jak „przewidywać”, „uważać”, „szacować”, „oczekiwać”, „prognozować”, „zamierzać”, „może”, „planować”, „będą” i inne słowa i określenia o podobnym znaczeniu. Nie należy nadmiernie polegać na tych stwierdzeniach. Proces rozwoju i komercjalizacji leków wiąże się z wysokim ryzykiem i jedynie niewielka liczba programów badawczych i rozwojowych prowadzi do komercjalizacji produktu. Czynniki, które mogą sprawić, że rzeczywiste wyniki będą istotnie różniły się od naszych aktualnych oczekiwań, obejmują ryzyko wystąpienia nieoczekiwanych problemów w związku z dodatkowymi danymi lub analizami, ryzyko zażądania przez organy rejestracyjne dodatkowych informacji lub badań, lub braku rejestracji, lub opóźnienia rejestracji naszych potencjalnych leków, lub napotkania nieprzewidzianych problemów. Bardziej szczegółowe dane dotyczące zagrożeń i niepewności związanych z naszym procesem rozwoju i komercjalizacji leku można znaleźć w punkcie Czynniki ryzyka naszych ostatnich raportów rocznych i kwartalnych przesłanych Komisji papierów wartościowych i giełdy. Te stwierdzenia opierają się na naszych aktualnych przekonaniach i oczekiwaniach, i są aktualne jedynie w dniu wydania tego komunikatu prasowego. Nie podejmujemy zobowiązania publikacji aktualizacji żadnych stwierdzeń dotyczących przyszłości.

###

**TECFIDERA** (fumaran dimetylu) 120 mg, kapsułki dojelitowe; 240 mg, kapsułki dojelitowe. **Skład:** Każda kapsułka zawiera odpowiednio 120 miligramów lub 240 miligramów fumaranu dimetylu. Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wykazano, że zwiększa on u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od czynnika jądrowego Nrf2. **Postać farmaceutyczna:** Zielono-biała kapsułka dojelitowa, twarda z nadrukiem „BG-12 120mg”. Zielona kapsułka dojelitowa, twarda, z nadrukiem „BG-12 240mg”. **Wskazania do stosowania:** Tecfidera jest wskazana do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać,

ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit. Tecfidere należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku. *Osoby starsze:* W badaniach klinicznych Tecfidere stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych oraz u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:* Tecfidery nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Tecfidery u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. U dzieci w wieku poniżej 10 lat Tecfidera nie ma zastosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** *Badania krwi/analizy laboratoryjne:* Tecfidera może zmniejszać liczbę limfocytów. Tecfidery nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Przed rozpoczęciem leczenia Tecfidere należy wykonać pełną morfologię krwi (nie wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia). Badanie pełnej morfologii krwi powinno się także wykonać po pierwszych 6 miesiącach leczenia i następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Tecfidere obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) oraz wątroby (np. oznaczanie ALT i AST) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych. *Ciężka czynna choroba układu pokarmowego:* Tecfidery nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem lek należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. *Nagłe zaczerwienienie skóry* stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych Tecfidere. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych Tecfidere wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry. *Zakażenia:* W badaniach fazy III u pacjentów leczonych Tecfidere i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60%vs58%) oraz ciężkich zakażeń (2%vs2%) była podobna. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów  $<0,8 \times 10^9/l$  lub  $<0,5 \times 10^9/l$ . Podczas leczenia Tecfidere w badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym średnia liczba limfocytów po upływie roku zmniejszyła się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej, a następnie utrzymywała się na stałym poziomie. Średnia liczba limfocytów pozostawała w granicach normy. Jeśli u pacjenta dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera, a przed wznowieniem leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Tecfidera należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi.

**Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** U ludzi fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy a potem za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450. Badania *in vitro* blokowania i indukcji enzymu CYP, badanie p-glikoproteiny ani też badania wiązania fumaranu dimetylu i fumaranu monometyłu z białkami, nie wykazały ryzyka interakcji lekowych. W badaniach klinicznych potencjalnych interakcji z fumaranem dimetylu interferonu beta-1a podawanego domięśniowo oraz octanu glatirameru nie stwierdzono, aby zmieniały one profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu. Podczas leczenia produktem Tecfidera należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (zarówno miejscowo, jak i układowo). Nie badano stosowania produktu Tecfidera w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania. Równoczesne leczenie produktami nefrotoksycznymi (takimi jak aminoglikozydy, leki moczopędne, niesterydowe leki przeciwzapalne i sole litu) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek u pacjentów leczonych produktem Tecfidera. Nie badano stosowania szczepionek w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Stosowanie żywych szczepionek może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym produktem Tecfidera, chyba że zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa ryzyko związane ze szczepionką. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Tecfidera przez 4 dni dawkowania nie zmieniało farmakokinetycznego profilu produktu Tecfidera, ale zmniejszało częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry. Nie zaleca się jednak przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu nagłego zaczerwienienia skóry. Spożywanie dużych ilości nierozcieńczonych wysokoprocentowych napojów alkoholowych (ponad 30% alkoholu objętościowo) może prowadzić do zwiększenia szybkości rozpuszczania produktu leczniczego Tecfidera i w konsekwencji zwiększać częstość żołądkowo-jelitowych reakcji niepożądanych. Badania indukcji enzymu CYP *in vitro* nie wykazały interakcji pomiędzy produktem leczniczym Tecfidera a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi *in vivo*. Chociaż nie oczekuje się wystąpienia takich interakcji, należy podczas leczenia produktem Tecfidera rozważyć stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

**Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** *Ciąża:* Brak danych lub ograniczone dane na temat stosowania fumaranu

dimetylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Tecfidera nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży, Tecfidere można stosować u kobiet w ciąży, wyłącznie gdy jest to wyraźnie konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. *Karmienie piersią:* Nie wiadomo, czy fumaran dimetylu lub jego metabolity wydzielają się do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy leczenie Tecfidere, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka oraz korzyść dla matki wynikającą z leczenia. *Płodność:* Brak danych dotyczących wpływu Tecfidery na płodność u ludzi. Dane pochodzące z badań przedklinicznych nie wskazują na to, aby stosowanie fumaranu dimetylu zwiększało ryzyko obniżenia płodności

**Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku TecfideRA na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

**Działania niepożądane:** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 10\%$ ) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania  $>1\%$ ) u pacjentów leczonych Tecfidere były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%). W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, produkt leczniczy Tecfidera otrzymywało łącznie 2468 pacjentów, poddanych następnie obserwacji kontrolnej przez okres do 4 lat (łączna ekspozycja 3588 pacjentolat). Około 1056 pacjentów stosowało produkt leczniczy Tecfidera przez ponad 2 lata.

**Opakowanie:** Kapsułki 120mg: 14 w blisterach zamkniętych folią aluminiową. Kapsułki 240mg: 56 w blisterach zamkniętych folią aluminiową. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/837/001; EU/1/13/837/002; EU/1/13/837/003. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza. Podmiot odpowiedzialny: Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Wielka Brytania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dostępną na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Data zatwierdzenia lub zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 10/2014. Informacji medycznej udziela Biogen Idec Poland Sp. z o. o., ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, tel.: 48 22 351 51 00, e-mail: [informacja.medyczna@biogenidec.com](mailto:informacja.medyczna@biogenidec.com)



<sup>i</sup> Octan glatirameru był aktywnym lekiem porównawczym.

<sup>ii</sup> Licząc łącznie pacjentów stosujących go po dopuszczeniu do obrotu, jak i w ramach badań klinicznych, na dzień 31 sierpnia 2015 r.

<sup>iii</sup> Lek TECFIDERA jest zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego