

96 週。各治療組完成使用研究藥物96週之比例，指派至Tecfidera 240毫克每天兩次之患者為72%。指派至Tecfidera 240毫克每天三次之患者為70%，而指派至安慰劑組之患者為64%。Tecfidera對於上述復發與MRI指標皆具有統計顯著影響。對於免疫功能低下但未具有統計顯著影響。Tecfidera 240毫克每天三次之劑量效果並未顯著低於Tecfidera 240毫克每天兩次之劑量。本研究結果（240 毫克每天三次、240 毫克每天兩次相較於安慰劑）顯示於下表。

	Tecfidera 240毫克，一天三次	Tecfidera 240毫克，一天兩次	安慰劑	P值 240毫克TID vs安慰劑	P值 240毫克BID vs安慰劑
臨床患者數	N=345	N=359	N=363		
2年時期的發作比例	0.198	0.224	0.401		
相對風險降低比例	51%	44%	41%	<0.0001	<0.0001
2年的年化發發比例	24%	29%	41%		
相對風險降低比例	45%	34%		<0.0001	0.0020
2年殘疾進展的比例	13%	13%	17%		
相對風險降低比例	24%	21%		0.2041	0.2536
MRI指標患者數	N=152	N=147	N=144		
2年時期新發生或新擴大T1病灶平均數	4.7	5.1	17.4	<0.0001	<0.0001
無新發生或新擴大的病灶的患者比例	31%	27%	12%		
2年期間病灶平均數（中位數）	0.4 (0)	0.5 (0)	2.0(0)	<0.0001	<0.0001
以下病灶數患者比例					
0病灶	81%	80%	61%		
1病灶	11%	11%	17%		
2病灶	5%	3%	6%		
3-4病灶	3%	3%	2%		
5病灶或更多	<1%	3%	14%		
相對降低比例	65%	74%		<0.0001	<0.0001
2年時期新發生的T1低信號病灶平均數	2.4	3.0	7.0	<0.0001	<0.0001

高疾病活動患者的療效：

對於高疾病活性的子組群患者，在復發具有一致性的治療效果，然而在3個月殘疾持續進展的效果則尚未明確建立。

關於本研究的設計，高疾病活性的定義如下：

- 患者在一年期內發作2次或多次以上，且該節被核磁共振影像有1個或多個以上乳劑增強病灶（在DEFINE 研究中n=42，在CONFIRM研究中n=51），或是，
- 那些歷經β-干擾素治療和足夠療程（至少一年的治療）治療失敗的患者，在治療前一年至少復發1次，且該節被核磁共振造影至少有9 個2-高信號病灶，或至少1個乳劑增強病灶，或前年度復發率較前2年持上述增加的患者（在DEFINE研究中n=17，在CONFIRM研究中n=14）。

小兒族群

有關Tecfidera使用於多發性硬化症小兒族群的研究結果，歐洲藥物管理局已經遞交報告的要求（有關藥劑使用簡便的訊息，請見第4.2節）。

5.2 藥學特性
Tecfidera (dimethyl fumarate) 口服給藥後，進入全身循環前很快就被酯酶水解，並轉換為它的主要代謝物monomethyl fumarate，這即代謝物也有性。口服給與Tecfidera後，血漿中無法定量dimethyl fumarate。因此，所有與dimethyl fumarate相關的藥物動力學分析，都是測量血漿中monomethyl fumarate濃度來進行。藥物動力學資料是來自於多發性硬化症和健康志願受試者。吸收 Monomethyl fumarate到達最高血中濃度的時間（T_{max}）為2至2.5小時。由於Tecfidera腸道反應者各有從，其外被一種腸溶衣保護，直到它們離開胃（一般小於1小時）後，吸收才開始。在多發性硬化症受試者中，Tecfidera 240毫克一天兩次與食物併用後，其最高血中濃度（C_{max}）為1.72毫克/升，總曝露量（AUC）是8.02小時·毫克/升。據此而言，在研究的劑量範圍（120毫克至360毫克）內，最高血中濃度（C_{max}）和總曝露量（AUC）的增加，約與劑量成正比。在多發性硬化症的患者中，給與一天三次用藥劑量，其中兩次240毫克相隔4小時給藥，相較於一天兩次用藥劑量，會造成曝露量些微累積，產生平均最高血中濃度增加12%（一天兩次1.72毫克/升，相較於一天三次1.89毫克/升），對於安全並沒有影響。對於dimethyl fumarate曝露量，食物並沒有臨床上的顯著影響。然而，由於對瀉紅或胃腸道不良事件可改善耐受性，因此Tecfidera應與食物一起服用（請見4.2節），分吞。

Tecfidera 240毫克口服給藥後，類似分布體積在60升和90升範圍內變動。Monomethyl fumarate的人類血漿蛋白結合率，一般在27%和40%範圍內變動。生物轉化 在大鼠中，dimethyl fumarate被廣泛代謝，小於0.1%的劑量是以形態不變之dimethyl fumarate排泄於尿液中。在到達全身循環前，它就會被胃腸道、血液和組織無處不在的酯酶廣泛代謝。經由三羧酸循環會發生進一步代謝作用，並不涉及細胞色素P450 (CYP) 系統。一項單次給與240毫克°C dimethyl fumarate劑量的研究發現，在人類血漿中，葡萄糖是其主要代謝物。其它循環中的代謝物，包括fumaric acid、citric acid和monomethyl fumarate。經由三羧酸循環，fumaric acid會發生下游代謝作用，以呼出二氧化碳作為排除的主要途徑。

排除
呼出二氧化碳是dimethyl fumarate排除的主要途徑，估計約佔劑量的60%。腎臟和糞便排除是排除的次要途徑，估計約佔劑量的15.5%和0.9%。Monomethyl fumarate的終點半衰期很短（約1小時），在大多數個體中，24小時後已無循環的monomethyl fumarate存在。Dimethyl fumarate使用多劑量給藥治療，並不會發生母藥或monomethyl fumarate的堆積。線性 在單劑量和多劑量120毫克至360毫克範圍之研究中，dimethyl fumarate曝露量的增加，約與劑量成正比。特殊患者族群之藥物動力學 基於變異數分析（ANOVA）的結果，復發型多發性硬化症（RRMS）受試者，體重曝露量（經由C_{max}AUC）的主要變數，但不會影響臨床研究中評估安全性和有效性的方法。性別和年齡對dimethyl fumarate的藥物動力學，並沒有臨床上的顯著影響。65歲以上患者的藥物動力學並未進行研究。

小兒族群

18歲以下患者的藥物動力學並未進行研究。

腎功能不全

由於腎臟排除dimethyl fumarate排除的次要途徑，估算低於投藥劑量的16%，並未進行腎功能不全患者的藥物動力學評估。

肝功能不全

由於dimethyl fumarate和monomethyl fumarate都是由酯酶代謝，細胞色素P450系統沒有參與，並未進行肝功能不全患者的藥物動力學評估。

5.3 臨床安全性數據

以下毒學學生存毒學章節中所描述的不良反應，在臨床試驗中並未觀察到，但在與臨床曝露劑量相似之動物實驗中觀察到。

致突變性

在體內致突變性試驗（Ames）、哺乳鼠細胞染色體畸變試驗（chromosomal aberration）]中，dimethyl fumarate和omono-methylfumarate的分析結果均呈陰性。在大鼠體內核核試驗（micronucleus assay）中，dimethyl fumarate的分析結果呈陰性。

致癌性

Dimethyl fumarate在大鼠和小鼠進行長達2年的致癌性研究。

在小鼠，口服給與dimethyl fumarate劑量25、75、200和400毫克/公斤/天，在大鼠，口服給與劑量25、50、100和150毫克/公斤/天。

小鼠中，在75毫克/公斤/天之劑量時，這相當於人類建議劑量之曝露量（AUC），發現腎小管癌的發生率增加。

大鼠中，在100毫克/公斤/天之劑量時，這較人類建議劑量之曝露量約高2倍，發現腎小管癌的發生率增加。這些發現與人類風險的關聯性目前未知。

在相當量高於人類建議劑量之小鼠，以及暴露低於人類建議劑量（根據AUC）之大鼠中，發現非腫瘤（前胃）的腺狀癌瘤，其數量和嚴重性均增加。

嗜嗜腺瘤的出現並非人類相對應之器官。

遺理學

在體外試驗，兔子紅血球中，經由血管總給與dimethyl fumarate懸液劑（dimethyl fumarate)溶於0.8%hydroxypropyl methylcellulose）進行非臨床研究。

在體內，前以口服給與dimethyl fumarate曝露進行復性研究。

在小鼠、大鼠、狗和猴子中，重灌口服給與dimethyl fumarate後，觀察到腎臟皮質萎縮。

在所有個體中，這觀察到小鼠上發生，這即可能與劑量。

在大鼠中，持續給藥相當於終身時間（2年研究）之試驗，觀察到腎小管增生現象。

在狗以每天給藥（藥品曝露AUC相當於人類建議劑量3倍）持續11個月，觀察到腎臟皮質萎縮。在猴子接受dimethyl fumarate每日口服劑量長達12個月的，根據AUC計算，在相當於臨床建議劑量2倍時觀察到腎臟有萎縮現象。

在相當於人類建議劑量6倍時，則腎臟發生間質纖維化及皮質萎縮現象。這些發現與人類的關聯性目前未知。

在大鼠和狗的睾丸生精上皮細胞觀察到退化現象。

在大鼠中，約在相當於人類建議劑量，在狗則是6倍人體建議劑量下（根據AUC），可觀察到這些病理變化。

這些發現與人類的關聯性目前未知。

為期3個月或更長期的研究中，在大鼠和大鼠前胃的發現，包括腫狀上皮增生、過度角質化、發炎和腫狀細胞乳突狀炎及萎縮。然而，小鼠和大鼠的前胃並無人類相對應之器官。

生殖毒性

在雌性大鼠中，交配前和交配期間口服給與dimethyl fumarate 75、250和375毫克/公斤/天，到最高試驗劑量（根據AUC計算，至少為2倍人體建議劑量），對生育力並沒有影響。

在雌性大鼠中，在交配前和交配期間口服給與dimethyl fumarate 25、100和250毫克/公斤/天，並持續至懷孕第7天，在最高試驗劑量（根據AUC計算，為11倍人體建議劑量），造成每隔14天胎前數目的減少，胎前期間胚胎吸收和胎物自體增加。然而，這些變化不會對發生有力或產後存活胎兒數目。

在大鼠和猴子中，dimethyl fumarate已顯示可穿過胎盤進入胎兒血液，胎兒與母體的血液濃度比率分別為0.48至0.64和0.1。

在大鼠受孕中，任何劑量的dimethyl fumarate均未觀察到致畸作用。

在大鼠受孕的報告形成期間，口服給與dimethyl fumarate 25、100和250毫克/公斤/天，導致第一子代（F1）體重降低，根據AUC計算，在11倍人體建議劑量時，導致第一子代性成熟延遲。對第一子代之生育力沒有影響，後代繼續觀察認為是因有母體毒性之繼發反應。

6. 藥學特性

6.1 經劑學

微粒硬膠囊核心組成(core microtablet):

Croscarmellose sodium
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Talc
Silica, hydrophobic colloidal
Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%
Polysorbate 80
Sodium laurilsulfate
Triethyl citrate
Talc, micronized
Simeicone
(Purified Water)
明膠膠囊殼組成(Gelatin capsule):
Body
Gelatin
Titanium dioxide
Capsule print (black ink)
Yellow iron oxide (僅240mg腸溶性硬膠囊使用色素)
Brilliant blue FCF – FD&C blue (僅240mg腸溶性硬膠囊使用色素)

Cap
Gelatin

Titanium dioxide
Capsule print (black ink)
Yellow iron oxide (僅240mg腸溶性硬膠囊使用色素)
Brilliant blue FCF – FD&C blue (僅240mg腸溶性硬膠囊使用色素)
Cap
Gelatin
Titanium dioxide
Capsule print (black ink)
Yellow iron oxide
Brilliant blue FCF – FD&C Blue 1
Capsule print (black ink)

6.2 不相容性

不適用。

6.3 保存期限

120毫克腸溶性硬膠囊：3年。

240毫克腸溶性硬膠囊：3年。

6.4 儲存注意事項

儲存溫度勿超過30°C

將瓶蓋保存於外盒中避光。

6.5 容器的性質與內容

120毫克膠囊： 2-1000粒PVC/PE/PVDC-PVC/Alu鋁箔盒裝

240毫克膠囊： 2-1000粒PVC/PE/PVDC-PVC/Alu鋁箔盒裝

6.6 廢棄物特殊處理方法

無特殊要求。

7. 國外許可證持有者

Biogen Idec Ltd

Innovation House

70 Norden Road

Maldenhead

Berkshire

SL6 4AY

United Kingdom

製造廠名稱：Vifor SA

製造廠地址：Route de Moncor 10, CH-1752 Villars-sur-Glâne 1, Switzerland

包裝廠名稱：Janssen-Cilag S.p.A

包裝廠地址：Via C. Janssen, 04100 Borgo S. Michele, Latina, Italy

廠商名稱：衛來製藥股份有限公司

廠商地址：臺北市中山區長安東路一段18號9樓

電話：(02)2531-4175

<p>包裝說明書：患者資訊</p> <p>泰福德膠囊 120毫克 Tecfidera 120 mg gastro resistant hard capsules</p> <p>泰福德膠囊 240毫克 Tecfidera 240 mg resistant hard capsules</p> <p>dimethyl fumarate</p>
<p>由於本說明書包含給您的重要資訊，在您開始服用本藥前請仔細閱讀本說明書所有內容。</p> <ul style="list-style-type: none">保留本說明書，您可能需要再次阅读。 若您有任何進一步問題，詢問您的醫師或藥師。 本藥試處方方式為認列。請將本藥品傳送給其他人。即使他們的疾病徵象與您相同，本藥品仍可能對他們造成危害。 若您得到任何副作用，告知您的醫師或藥師。包括未列於本說明書的任何可能副作用。請見第4部。
<p>本說明書裡有什麼</p> <ol style="list-style-type: none">Tecfidera是什麼以及用途 在服用Tecfidera前必須知道什麼 如何服用Tecfidera 可能的副作用 如何停用Tecfidera 包裝內容物及其他資訊
<p>1. Tecfidera是什麼以及用途</p> <p>Tecfidera是一種含有主成分dimethyl fumarate的藥品。</p> <p>Tecfidera之用途</p> <p>Tecfidera用於治療復發、緩解型多發性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis）之成人患者。多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）是一種影響中央神經系統（central nervous system, CNS）的長期狀態，包含腦部與脊髓。復發緩解型MS具有神經系統症狀反覆發作（復發）的特徵。症狀因患者而異，但典型症狀包含行走困難，感覺不平衡以及視覺困難。當復發結束時這些症狀就可能完全消失，但有些病癥可能會繼續存在。</p> <p>Tecfidera如何使用</p> <p>Tecfidera似乎藉由抗發炎及免疫調節而發揮作用。這也可能有助於減少復發。</p>
<p>2. 在您服用Tecfidera前必須知道什麼</p> <p>請勿服用Tecfidera：</p> <ul style="list-style-type: none">若您對dimethyl fumarate或本藥品的任何其他成分（列於第6部）過敏，過敏反應例如過敏痕跡（welts）、荨麻疹、臉部或嘴唇或口腔或舌頭腫脹、呼吸困難等。
<p>警語和注意事項</p> <p>Tecfidera可能影響您的白血球數計數、您的腎臟以及肝臟。在您開始使用Tecfidera前，您的醫師會做血液測試以對您的白血球數計數並檢查您的肝臟及腎臟是否正適當運作。您的醫師會在治療期間定期做這些檢測。如果您的白血球數量在治療期間降低，您的醫師可能會考慮中斷您的治療。</p> <p>在服用Tecfidera前告知您的醫師，若您有： <ul style="list-style-type: none">嚴重腎臟疾病 嚴重肝病或疾病 腎或膽道疾病 嚴重感染（例如肺炎） 低白血球細胞計數</p> <p>兒童和青少年</p> <p>Tecfidera不應服用於18歲以下的兒童和青少年。Tecfidera在此年齡組的安全性及療效尚不清楚。</p> <p>其他藥品和Tecfidera</p> <p>若您正在服藥，近期曾服藥或可能會服用任何藥品，告知您的醫師或藥師，尤其是： <ul style="list-style-type: none">用於治療乾眼，含有fumaric acid esters (fumarates) 之藥品。 影響免疫系統之藥物，包括可能用於治療MS之藥品，像是fingolimod、natalizumab或mitoxantrone，或是一些常用的癌症治療。</p> <p>影響腎臟之藥品，包括一些aminoglycoside抗生素（用於治療感染）、利尿劑、NSAID的止痛藥（包含不帶腎臟毒性之藥物前導劑指示藥品）、含鋁藥品及保健食品或中草藥。</p> <p>服用Tecfidera時，可能會降低疫苗的療效，但目前未知。服用Tecfidera併用特定類型疫苗（活疫苗）可能會導致您受到感染，因此應該避免。</p>

Tecfidera與食物和酒精併服

服用Tecfidera—小時內應避免飲用小量以上（50毫升以上）的烈性酒精飲料（酒精體積百分比30%以上，即烈酒），因為酒精與本藥品有交互作用。這可能導致胃部發炎（*胃炎*），特別是在易於發生胃炎的人身上。

懷孕和哺乳

若您正在懷孕或哺乳，認為您可能懷孕或計畫生寶寶，在服用本藥品之前徵求您的醫師或藥師之建議。

懷孕

若您正在懷孕請勿使用Tecfidera，除非您已經與您的醫師對此討論過。

哺乳

目前並不清楚Tecfidera的成分是否會進入母乳。哺乳期間不應使用Tecfidera。您的醫師將幫助您決定是否應停止哺乳，或停用Tecfidera。這涉及哺乳對您孩子的利益，以及治療您的利益之平衡。

駕駛和使用機器

目前並不清楚Tecfidera對駕駛或使用機器能力的影響。您的醫師會告知您的病情是否允許您安全駕駛車輛及使用機器。

3. 如何服用Tecfidera

永遠確切依照您的醫師告知您的方式服用本藥品。若您無法確定，聯繫您的醫師核對。

起始劑量

120毫克一天兩次。

最先的7天服用本藥起始劑量，之後服用常規劑量。

常規劑量

240毫克一天兩次。

吞嚥每個完整膠囊，配一些水。請勿分開，壓碎，溶解，吮吸或咀嚼膠囊，因為這樣可能會增加一些副作用。

若您服用與食物併服，可能幫助減少一些非常罕見的副作用（列於第6部）

若您服用的Tecfidera超過使用的量

若您已服用過多的膠囊，**立即告知您的醫師**。您可能經歷類似於以下第4節中描述的副作用。

若您忘記服用Tecfidera

若您忘記或遺漏一次劑量，**請勿服用雙倍劑量。**

若您忘記服用Tecfidera的時間點離下次服藥時間間隔至少4小時以上，您可以服用遺漏的劑量。否則請等到您下次服藥的時間點再服用。

若您有本藥品使用上的任何進一步問題，詢問您的醫師或藥師。

4. 可能的副作用

如同所有的藥物，本藥品會引起副作用，儘管並非所有人都會發生。

嚴重副作用

中度至非常低度的淋巴細胞計數、淋巴細胞計數（一種白血球細胞）可能會長期降低。長期低白血球細胞計數會增加您的感染風險。包括用於進行多發性淋巴瘤治療（Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）的一種罕見腦部感染之風險。PML的症狀可能與MS復發類似。症狀可能包括疲勞或惡化的視力模糊無力；暈眩；視覺、認知、或記憶變化；或者方向混淆或人格改變持續數天以上。

→ 若您經歷任何這些症狀，立即告知您的醫師。

過敏反應-這是不常見的，發生率（≥1/1000，<1/100）

臉部或身體發紅（潮紅）是很常見（發生率（≥1/10））的副作用。然而，若您發生潮紅並且得到任何這些徵象：

- 臉部、嘴唇、口腔或舌頭腫脹
- 喘鳴、呼吸困難或呼吸短促

→ **停止服用Tecfidera並立即打電話給醫師。**

肝臟問題。在您開始服用Tecfidera之前，以及治療期間有必要時，您的醫師應執行血液檢測以檢查您的肝臟功能。如果您在治療期間發生這些肝臟問題之任何症狀，請立即告知您的醫師。

- 臉部、嘴唇、口腔或舌頭腫脹
- 喘鳴、呼吸困難或呼吸短促

→ **停止服用Tecfidera並立即打電話給醫師。**

肝臟問題。在您開始服用Tecfidera之前，以及治療期間有必要時，您的醫師應執行血液檢測以檢查您的肝臟功能。如果您在治療期間發生這些肝臟問題之任何症狀，請立即告知您的醫師。

- 嚴重疲勞
- 食欲不振
- 腹部右側疼痛
- 尿液顏色變深或呈棕色（茶色）
- 您放玻璃或是尿白部分發黃

很常見的副作用，發生率（≥1/10）

- 臉部發紅或身體感到溫、熱、灼熱或發癢（潮紅）
 - 稀便、腹瀉
 - 感覺不適、噁心
 - 胃痛或胃痛
- **您的藥物與食物併服能夠幫助減少上述副作用。**

稱為腸的物質由體內自然產生，當服用Tecfidera時可能很常見地顯現於尿液檢體中。

找您的醫師談論如何管理這些副作用。您的醫師可能降低您的劑量。請勿降低您的劑量除非您的醫師告訴您這麼做。

常見副作用，發生率（≥1/100，<1/10）

- 腸胃炎
- 噁心、嘔吐
- 消化不良
- 胃炎
- 腸胃道障礙
- 灼熱感
- 熱潮紅，熱感
- 皮膚發癢
- 皮膚上的粉紅色或紅色斑點

常見副作用，可能顯現於您的血液或尿液檢體中

血液中含低濃度的白血球細胞（*淋巴細胞減少症、白血球減少症*）。白血球細胞降低可能意味著您的身體較不能對抗感染。若您有嚴重的感染（*像足肺炎*），立即告知您的醫師。

- 蛋白（白蛋白）尿
- 血液中肝酵素（ALT、AST）濃度增加

副作用通報

若您得到任何副作用，告知您的醫師或藥師。這包括任何未列於本說明書的可能副作用。您亦可透過國家通報系統直接通報副作用。藉由通報副作用，您能夠幫助提供更多本藥品的安全性資訊。

5. 如何儲存Tecfidera

保持本藥品遠離小孩及兒童可觸及之處。

外盒「EXP」後所指定的有效日期過後，請勿使用本藥品。

有效日期指的是該月份的最後一天。

儲存溫度勿超過30°C。

為保護其免於光線直射，請儲存於原包裝中。

請勿丟過瀝水或家庭廢棄物去棄任何藥品。詢問您的藥師如何處置您不再使用的藥品。這些措施將有助於保護環境。

6. 包裝內容物及其他資訊

Tecfidera內含什麼

主成分為dimethyl fumarate。

Tecfidera 120毫克：每粒膠囊含120毫克的dimethyl fumarate。

Tecfidera 240毫克：每粒膠囊含240 毫克的dimethyl fumarate。</