

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde
Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tecfidera 120 mg kapsel

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat (dimethyl fumarate).

Tecfidera 240 mg kapsel

Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat (dimethyl fumarate).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Tecfidera 120 mg kapsel

Grønn og hvit enterokapsel, hard, påtrykt 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240 mg kapsel

Grønn enterokapsel, hard, påtrykt 'BG-12 240 mg'.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tecfidera er indisert for behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose (se pkt. 5.1 for viktig informasjon vedrørende populasjonene der effekten har blitt klarlagt).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Dosering

Startdosen er 120 mg to ganger daglig. Etter 7 dager økes dosen til den anbefalte dosen på 240 mg to ganger daglig.

En midlertidig dosereduksjon til 120 mg to ganger daglig kan redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Innen 1 måned bør den anbefalte dosen på 240 mg to ganger daglig gjenopptas.

Tecfidera bør tas sammen med mat (se pkt. 5.2). For pasienter som opplever flushing eller gastrointestinale bivirkninger, kan tolerabiliteten økes ved å ta Tecfidera sammen med mat (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Eldre

I kliniske studier med Tecfidera var det begrenset eksponering hos pasienter i alderen ≥ 55 år, og det var ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter ≥ 65 år til å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.2). Ut fra virkningsmekanismen til virkestoffet er det ingen teoretiske grunner til å måtte justere dosen hos eldre.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tecfidera er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ut fra kliniske farmakologistudier er det ikke nødvendig å justere dosen (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør likevel utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecfidera hos barn og ungdom i alderen 10 - 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke Tecfidera hos barn i alderen < 10 år ved indikasjonen relapsende-remitterende multipel sklerose.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapselen eller innholdet bør ikke knuses, deles, løses opp, suges eller tygges, da enterodrasjeringen på mikrotablettene forhindrer irriterende effekter i tarmen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blod-/laboratorieundersøkelser

Endringer i laboratorietester for nyre- og leverfunksjon er sett i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.8). Den kliniske betydningen av disse endringene er ukjent. Vurdering av nyrefunksjonen (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinanalyse) og leverfunksjonen (f.eks. ALAT og ASAT) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6.-12. måned og når det er klinisk indisert.

Pasienter som behandles med Tecfidera kan utvikle alvorlig langvarig lymfopeni (se pkt. 4.8). Tecfidera er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter. Før oppstart av behandling med Tecfidera skal det utføres en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter. Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med Tecfidera.

Etter behandlingsstart skal en fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter, utføres hver 3. måned.

Seponering av Tecfidera bør vurderes hos pasienter med lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter som varer i mer enn 6 måneder. Nytte/risikoforholdet ved behandlingen bør revurderes i samarbeid med pasienten i sammenheng med andre tilgjengelige behandlingstilbud. Kliniske faktorer, evaluering av eventuelle laboratorie- og bildedannende undersøkelser kan inngå som en del av denne revurderingen. Dersom behandlingen fortsetter til tross for vedvarende lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter, anbefales økt årvåkenhet (se også avsnittet om PML). Lymfocytallet bør følges opp til dette er gjenopprettet. Etter gjenoppretting av lymfocytallet og i fravær av andre behandlingstilbud, bør avgjørelsen om

hvorvidt behandling med Tecfidera skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.

Nytte/risiko skal vurderes hos pasienter med lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og $< 0,8 \times 10^9$ /liter i mer enn seks måneder.

MR

Før oppstart av behandling med Tecfidera bør det foreligge en MR-undersøkelse fra baseline (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) som skal brukes som referanse. Behovet for ytterligere MR-skanning bør vurderes i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger. MR-undersøkelser kan betraktes som en del av økt årvåkenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Det har forekommet tilfeller av PML ved bruk av Tecfidera og andre preparater som inneholder fumarater ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni. PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. PML kan kun forekomme ved en JCV-infeksjon. Hvis testing for JCV er gjennomført, bør det tas i betraktning at eventuell påvirkning av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV antistofftest ikke er undersøkt hos Tecfidera-behandlede pasienter. Det bør også legges merke til at en negativ anti-JCV antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.

Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med Tecfidera avbrytes og egnede diagnostiske undersøkelser utføres. Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall. Typiske symptomer som er forbundet med PML er varierte, de utvikles i løpet av dager til uker og omfatter tiltagende svekkelse i én side av kroppen eller klossete bevegelser av armer og bein, synsforstyrrelser og endringer i tanker, hukommelse og orientering, noe som medfører forvirring og personlighetsforandringer.

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten og sikkerheten av Tecfidera når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Tecfidera. Bidraget fra tidligere immunsuppressiv behandling på utvikling av PML hos Tecfidera-behandlede pasienter er ukjent. Når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Tecfidera, bør halveringstiden og virkningsmekanismen til den andre behandlingen tas i betraktning for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS.

En fullstendig blodcelletelling anbefales før oppstart av behandling med Tecfidera og regelmessig under behandlingen (se Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).

Behandling med Tecfidera kan vanligvis startes umiddelbart etter seponering av interferon eller glatirameracetat.

Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tecfidera er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

Tecfidera er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom, og forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene.

Flushing

I kliniske studier opplevde 34 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera flushing. Hos flesteparten av pasientene som opplevde flushing, var den av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

I kliniske studier opplevde 3 av totalt 2560 pasienter som ble behandlet med Tecfidera alvorlige flushingsymptomer som sannsynligvis var overfølsomhets- eller anafylaktoide reaksjoner. Disse hendelsene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Ved alvorlige flushing-reaksjoner bør forskrivere og pasienter være oppmerksomme på denne muligheten (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Infeksjoner

I placebokontrollerte fase III-studier var insidensen av infeksjoner (60 % versus 58 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis Tecfidera eller placebo. Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall $<0,8 \times 10^9$ /liter eller $<0,5 \times 10^9$ /liter. Under behandling med Tecfidera i placebokontrollerte MS-studier, avtok gjennomsnittlig lymfocytall med ca. 30 % fra baseline etter ett år med et påfølgende platå (se pkt. 4.8). Gjennomsnittlig lymfocytall holdt seg innenfor normale grenseverdier. Pasienter med lymfocytall $<0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos <1 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 9 % av pasientene lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og $<0,8 \times 10^9$ /liter i minst seks måneder. 2 % av pasientene opplevde lymfocytall $<0,5 \times 10^9$ /liter i minst seks måneder. Hos de fleste av disse pasientene forble lymfocytallene $<0,5 \times 10^9$ /liter ved fortsatt behandling.

Dersom behandlingen fortsettes ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infeksjon, inkludert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ikke utelukkes (se avsnittet om PML ovenfor for ytterligere detaljer).

Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør seponering av behandling med Tecfidera vurderes, og fordeler og risikoer bør revurderes før behandlingen gjenopptas. Pasienter som får Tecfidera bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner til en lege. Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med Tecfidera før infeksjonen(e) er borte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tecfidera er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering. I kliniske studier av multippel sklerose ble samtidig behandling av anfall med en kort kur med intravenøse kortikosteroider, ikke forbundet med en klinisk relevant økning i infeksjoner.

Vaksinering under behandling med Tecfidera er ikke undersøkt. Det er ikke kjent om behandling med Tecfidera kan redusere effektiviteten av enkelte vaksiner. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter som behandles med Tecfidera med mindre den potensielle risikoen anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg, og bare i unntakstilfeller.

Samtidig bruk av andre fumarsyrederivater (topisk eller systemisk) bør unngås ved behandling med Tecfidera.

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad av esteraser før det når systemisk sirkulasjon, og videre metabolisering foregår gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten at cytokrom P450 (CYP)-systemet er involvert. Potensiell risiko for legemiddelinteraksjoner ble ikke funnet i CYP-inhiberings- og induksjonsstudier *in vitro*, en p-glykoproteinstudie eller studier av proteinbinding av dimetylfumarat og monometylfumarat (en primær metabolitt av dimetylfumarat).

Legemidler som brukes hyppig hos pasienter med multippel sklerose, intramuskulært interferon

beta-1a og glatirameracetat, ble klinisk testet for mulige interaksjoner med dimetylfumarat og endret ikke den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat.

Administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før Tecfidera, endret ikke den farmakokinetiske profilen til Tecfidera i løpet av 4 dagers dosering, og reduserte forekomsten og alvorlighetsgraden av flushing i en studie med friske frivillige. Langtidsbruk av acetylsalisylsyre til behandling av flushing anbefales imidlertid ikke. Potensiell risiko forbundet med acetylsalisylsyrebehandling bør vurderes før samtidig administrering med Tecfidera (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (slik som aminoglykosider, diuretika, NSAID eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri) hos pasienter som tar Tecfidera (se pkt. 4.8).

Inntak av moderate mengder alkohol endret ikke eksponeringen for Tecfidera og var ikke forbundet med en økning i bivirkninger. Inntak av store mengder ufortynnede, sterke, alkoholholdige drikker (mer enn 30 % alkohol i volum) kan føre til at Tecfidera oppløses raskere og kan derfor øke hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger.

CYP-induksjonsstudier *in vitro* viste ingen interaksjon mellom Tecfidera og perorale antikonsepsjonsmidler. I en studie *in vivo* med samtidig administrering av Tecfidera og et kombinert peroralt antikonsepsjonsmiddel (norgestimot og etinyløstradiol) ble det ikke vist relevante endringer i eksponering for det perorale antikonsepsjonsmidlet. Det er ikke utført interaksjonsstudier med perorale antikonsepsjonsmidler som inneholder progestogener, men det forventes ikke at Tecfidera har effekt på eksponeringen for disse.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av dimetylfumarat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Tecfidera er ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker egnet prevensjon (se pkt. 4.5). Tecfidera skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, og dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om dimetylfumarat eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Tecfidera skal avsluttes. Fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren bør tas i betraktning.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Tecfidera på fertilitet hos mennesker. Data fra prekliniske studier tyder ikke på at dimetylfumarat er forbundet med økt risiko for redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (insidens $\geq 10\%$) hos pasienter behandlet med Tecfidera var flushing og gastrointestinale bivirkninger (dvs. diaré, kvalme, magesmerter, smerter i øvre del av magen). Flushing og gastrointestinale bivirkninger begynner vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever flushing og gastrointestinale bivirkninger, kan disse bivirkningene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Tecfidera. De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering (insidens $>1\%$) hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

I placebokontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier fikk til sammen 2468 pasienter Tecfidera, og de ble fulgt opp i perioder på opptil 4 år, med en samlet eksponering tilsvarende 3588 personår. Ca. 1056 pasienter har fått mer enn 2 års behandling med Tecfidera. Erfaringen fra ikke-kontrollerte, kliniske studier er i samsvar med erfaringen fra placebokontrollerte, kliniske studier.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble rapportert hyppigere med Tecfidera, sammenlignet med placebobehandlede pasienter, er angitt i tabellen nedenfor. Disse dataene ble hentet fra to sentrale, placebokontrollerte, dobbeltblinde, kliniske fase 3-studier med til sammen 1529 pasienter som ble behandlet med Tecfidera i opptil 24 måneder, med en samlet eksponering på 2371 personår (se pkt. 5.1). Frekvensene som er beskrevet i tabellen nedenfor er basert på 769 pasienter som ble behandlet med Tecfidera 240 mg to ganger daglig og 771 pasienter som ble behandlet med placebo.

Bivirkningene er angitt ved bruk av MedDRAs foretrukne termer i henhold til MedDRAs organklassesystem. Insidensen av bivirkningene nedenfor er oppført i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$)
- Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRAs organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing	Svært vanlige
	Hetetokt	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerter i øvre del av magen	Svært vanlige
	Magesmerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urin	Vanlige
	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

I placebokontrollerte studier økte insidensen av flushing (34 % versus 4 %) og hetetokter (7 % versus 2 %) hos pasienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo. Flushing blir vanligvis beskrevet som rødming eller hetetokter, men kan inkludere andre bivirkninger (f.eks. varme, rødhet, kløe og svie). Flushing begynner vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever flushing, kan disse bivirkningene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Tecfidera. Hos pasienter som opplevde flushing, hadde flestparten flushing av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Tecfidera ble seponert på grunn av flushing hos totalt 3 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlig flushing som kan være preget av generalisert erytem, utslett og/eller pruritus, ble sett hos <1 % av pasientene behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Gastrointestinale

Insidensen av gastrointestinale bivirkninger (f.eks. diaré [14 % versus 10 %], kvalme [12 % versus 9 %], smerter i øvre del av magen [10 % versus 6 %], magesmerter [9 % versus 4 %], oppkast [8 % versus 5 %] og dyspepsi [5 % versus 3 %]) økte hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever gastrointestinale bivirkninger, kan disse hendelsene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Tecfidera. Hos flestparten av pasientene som opplevde gastrointestinale bivirkninger, var alvorlighetsgraden mild eller moderat. Tecfidera ble seponert på grunn av

gastrointestinale bivirkninger hos 4 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert gastroenteritt og gastritt, ble sett hos 1 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2).

Levertransaminaser

I placebokontrollerte studier ble forhøyede levertransaminaser observert. De fleste pasientene med forhøyelser hadde levertransaminaser som var <3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Den økte insidensen av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i ALAT og ASAT til ≥ 3 ganger øvre grense for normalområdet ble sett hos henholdsvis 5 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. Det var ingen økning i transaminaser til ≥ 3 ganger øvre grense for normalområdet med samtidig økning i totalt bilirubin til >2 ganger øvre grense for normalområdet. Seponering på grunn av forhøyede levertransaminaser var <1 % hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, og tilsvarende hos pasienter som fikk placebo.

Nyrer

I placebokontrollerte studier var insidensen av proteinuri høyere hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera (9 %) sammenlignet med placebo (7 %). Den totale insidensen av bivirkninger i nyrer og urinveier var lik for Tecfidera- og placebobehandlede pasienter. Det ble ikke rapportert alvorlig nyresvikt. I urinanalyser var andelen av pasienter med proteinverdier på $\geq 1+$, lik for Tecfidera- (43 %) og placebobehandlede pasienter (40 %). Vanligvis var laboratoriefunn av proteinuri ikke progredierende. Sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo, ble det observert en økning i estimert glomerulær filtrasjonshastighet (EGFR) hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, inkludert pasienter med 2 påfølgende forekomster av proteinuri ($\geq 1+$).

Hematologiske bivirkninger

I placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene (>98 %) normale lymfocytverdier før behandlingen ble innledet. Ved behandling med Tecfidera avtok gjennomsnittlig lymfocytall i løpet av det første året, med et etterfølgende platå. I gjennomsnitt ble antall lymfocytter redusert med ca. 30 % av baselineverdien. Gjennomsnittlig og median lymfocytall holdt seg innenfor normale grenseverdier. Lymfocytall på $<0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos <1 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. Lymfocytall på $<0,2 \times 10^9$ /liter ble observert hos 1 pasient som ble behandlet med Tecfidera og ingen av pasientene som ble behandlet med placebo. Det var tilsvarende insidens av infeksjoner (58 % versus 60 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) hos pasienter som ble behandlet med placebo og Tecfidera. Det ble ikke sett noen økt insidens av infeksjoner eller alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall på $<0,8 \times 10^9$ /liter eller $<0,5 \times 10^9$ /liter. PML har forekommet ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni (se pkt. 4.4). En forbigående økning i gjennomsnittlig eosinofiltall ble sett i løpet av de første 2 behandlingsmånedene.

Laboratorieavvik

I placebokontrollerte studier var måling av ketoner i urin ($\geq 1+$) høyere hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Ingen uønskede kliniske konsekvenser ble observert i kliniske studier.

Nivået av 1,25-dihydroksyvitamin D avtok hos pasienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo (median prosentvis nedgang fra baseline etter 2 år på henholdsvis 25 % og 15 %), og nivået av paratyreoideahormon (PTH) økte hos pasienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo (median prosentvis økning fra baseline etter 2 år på henholdsvis 29 % og 15 %). Gjennomsnittsverdier for begge parametrene holdt seg innenfor normalområdet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det har vært rapportert tilfeller av overdosering med Tecfidera. Symptomene som ble beskrevet i disse tilfellene var i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen for Tecfidera. Det finnes ingen kjent terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av Tecfidera, og det finnes heller ikke noe kjent antidot. Ved overdosering anbefales oppstart av symptomatisk, støttende behandling som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC kode: N07XX09

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak dimetylfumarats terapeutiske effekter ved multippel sklerose er ikke fullstendig klarlagt. Prekliniske studier indikerer at dimetylfumarat har farmakodynamiske effekter som i hovedsak ser ut til å være mediert gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nrf2 (erytroid transkripsjonsfaktor 2). Det er vist at dimetylfumarat oppregulerer Nrf2-avhengige antioksidantgener hos pasienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodynamiske effekter

Effekter på immunsystemet

I prekliniske og kliniske studier viste Tecfidera antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat, hovedmetabolitten til dimetylfumarat, forårsaker en betydelig redusert immuncelleaktivitet og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. I kliniske studier med psoriasis-pasienter, påvirket dimetylfumarat lymfocytffentotyper gjennom en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (T_H1, T_H17), og i retning antiinflammatorisk produksjon (T_H2). Dimetylfumarat viste terapeutisk aktivitet i flere modeller av inflammatorisk og nevroinflammatorisk skade. Ved behandling med Tecfidera i fase 3-studiene ble lymfocytall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå.

Effekt på det kardiovaskulære systemet

Enkelt doser på 240 mg eller 360 mg Tecfidera hadde ingen effekt på QTc-intervallet sammenlignet med placebo i en QTc-studie.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier [Studie 1 (DEFINE) med 1234 forsøkspersoner og Studie 2 (CONFIRM) med 1417 forsøkspersoner] med personer med relapsende-remitterende multippel sklerose (RRMS). Forsøkspersoner med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene. Effekt (se tabell nedenfor) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) i området 0-5, som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde et MR-bilde

(MRI) av hjernen innen 6 uker etter randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. Studie 2 hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat for glatirameracetat.

I studie 1 hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 39 år, sykdomsvarighet 7,0 år, EDSS-score 2,0. I tillegg hadde 16 % av pasientene en EDSS-score på >3,5, 28 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året og 42 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 36 % av pasientene som ble med i studien, Gd+ lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+ lesjoner 1,4).

I studie 2 hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 37 år, sykdomsvarighet 6,0 år, EDSS-score 2,5. I tillegg hadde 17 % av pasientene en EDSS-score på >3,5, 32 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året og 30 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 45 % av pasientene som ble med i studien, Gd+ lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+ lesjoner 2,4).

Sammenlignet med placebo hadde forsøkspersoner som ble behandlet med Tecfidera, en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i disse to endepunktene: det primære endepunktet i Studie 1, andelen av forsøkspersoner som fikk anfall etter 2 år; og det primære endepunktet i Studie 2, årlig anfallshyppighet etter 2 år.

Den årlige anfallshyppigheten for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i Studie 2, noe som tilsvarer en reduksjon på 29 % ($p = 0,013$), som er i overensstemmelse med godkjent forskrivningsinformasjon.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall forsøkspersoner	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall forsøkspersoner	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlle analyser av kliniske endepunkter var intent-to-treat; ^bMR-analyse brukte MR-kohort
*P-verdi <0,05; ** P-verdi <0,01; *** P-verdi <0,0001; # ikke statistisk signifikant

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

Effekt av konsekvent behandling av anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet, ble observert, mens effekten på tiden til 3 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble klarlagt. På grunn av utformingen av studiene, ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

- Pasienter som hadde 2 eller flere anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen (n=42 i DEFINE, n=51 i CONFIRM) eller,
- Pasienter som ikke responderte på en fullstendig og egnet kur (minst ett års behandling) med beta-interferon, med minst ett anfall i det foregående året mens de fikk behandlingen og minst 9 T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MR, og minst 1 gadoliniumforsterkende lesjon, eller pasienter som hadde uendret eller økt anfallshyppighet i det foregående året, sammenlignet med de 2 foregående årene (n=177 i DEFINE, n=141 i CONFIRM).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tecfidera i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tecfidera (dimetylfumarat) administrert peroralt gjennomgår rask presystemisk hydrolyse vha. esteraser og omdannes til den primære metabolitten monometylfumarat, som også er aktiv. Dimetylfumarat er ikke målbar i plasma etter peroral administrering av Tecfidera. Alle farmakokinetiske analyser knyttet til dimetylfumarat ble derfor utført ved måling av monometylfumaratkonsentrasjoner i plasma. Farmakokinetiske data ble innhentet hos personer med multipel sklerose og hos friske frivillige.

Absorpsjon

T_{max} for monometylfumarat er 2 - 2,5 timer. Etersom Tecfidera harde enterokapsler inneholder mikrotabletter som er beskyttet med enterodrasjering, begynner ikke absorpsjonen før de forlater magesekken (som regel <1 time). Etter at 240 mg ble gitt to ganger daglig sammen med mat, var median toppkonsentrasjon (C_{max}) 1,72 mg/liter og total eksponering (AUC) var 8,02 timer.mg/liter hos pasienter med multipel sklerose. Samlet økte C_{max} og AUC tilnærmet doseproporsjonalt i doseområdet som ble undersøkt (120 mg - 360 mg). Forsøkspersoner med multipel sklerose fikk to doser på 240 mg med 4 timers mellomrom som en del av et regime med dosering tre ganger daglig. Dette resulterte i en minimal akkumulering av eksponering som ga en økning i median C_{max} på 12 % i

forhold til dosering to ganger daglig (1,72 mg/liter ved dosering to ganger daglig, sammenlignet med 1,93 mg/liter ved dosering tre ganger daglig) uten noen betydning for sikkerheten.

Mat har ikke noen klinisk signifikant effekt på eksponering for dimetylfumarat. Tecfidera bør imidlertid tas sammen med mat på grunn av forbedret tolerabilitet med hensyn til flushing og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum etter peroral administrering av 240 mg Tecfidera varierer mellom 60 liter og 90 liter. Human plasmaproteinbinding av monometylfumarat varierer vanligvis mellom 27 % og 40 %.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad, og <0,1 % av dosen utskilles som uforandret dimetylfumarat i urin. I utgangspunktet metaboliseres det av esteraser, som er utbredt i magetarmkanalen, blod og vev, før det når den systemiske sirkulasjonen. Videre metabolisme skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten medvirkning fra cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en studie med en enkeltdose av 240 mg ¹⁴C-dimetylfumarat ble glukose identifisert som den dominerende metabolitten i humant plasma. Andre sirkulerende metabolitter var fumarsyre, sitronsyre og monometylfumarat. Metabolismen av fumarsyre nedstrøms skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, med ekspirasjon av CO₂ som den viktigste eliminasjonsveien.

Eliminasjon

Ekspirasjon av CO₂ er den viktigste eliminasjonsveien for dimetylfumarat og utgjør 60 % av dosen. Renal og fekal eliminering er sekundære eliminasjonsveier og utgjør henholdsvis 15,5 % og 0,9 % av dosen.

Den terminale halveringstiden for monometylfumarat er kort (ca. 1 time), og ikke noe sirkulerende monometylfumarat er til stede etter 24 timer hos de fleste individer. Akkumulering av modersubstans og monometylfumarat forekommer ikke med gjentatte doser dimetylfumarat ved terapeutisk regime.

Linearitet

Eksponering for dimetylfumarat øker omtrent doseproporsjonalt med enkeltdoser og gjentatte doser i doseområdet som ble undersøkt, 120 mg - 360 mg.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Basert på resultatene av variansanalyse (ANOVA), er kroppsvekt den viktigste kovariaten av eksponering (C_{max} og AUC) hos forsøkspersoner med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS), men dette påvirket ikke sikkerhets- og effektmålene som ble vurdert i de kliniske studiene.

Kjønn og alder hadde ikke noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til dimetylfumarat. Farmakokinetikken hos pasienter i alderen ≥65 år er ikke undersøkt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken hos pasienter <18 år er ikke undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden nyrene er en sekundær eliminasjonsvei for dimetylfumarat (<16 % av administrert dose), ble det ikke utført evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom dimetylfumarat og monometylfumarat metaboliseres av esteraser, uten medvirkning fra CYP450-systemet, ble det ikke utført noen evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkningene som er beskrevet i avsnittene Toksikologi og Reproduksjonstoksisitet nedenfor, ble ikke observert i kliniske studier, men ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer som tilsvarer kliniske eksponeringsnivåer.

Mutagenese

Dimetylfumarat og monometylfumarat var negative i en serie *in vitro*-analyser (Ames, kromosomaberrasjon i mammalske celler). Dimetylfumarat var negativ i *in vivo*-analysen av mikronukleus hos rotter.

Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med dimetylfumarat ble gjennomført i opptil 2 år på mus og rotte. Dimetylfumarat ble administrert peroralt med doser på 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag hos mus og i doser på 25, 50, 100, og 150 mg/kg/dag hos rotte. Hos mus økte insidensen av karsinom i nyretubuli ved 75 mg/kg/dag, ved eksponering (AUC) som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker. Hos rotte økte insidensen av karsinom i nyretubuli ved 100 mg/kg/dag, ved eksponering som var ca. 2 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Insidensen av plateepitelpapillom og -karsinom i den ikke-glandulære delen av magesekken (formagen) økte hos mus ved eksponering som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker, og hos rotte ved eksponering som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker (basert på AUC). Mennesker har ikke noe som tilsvarer formagen hos gnagere.

Toksikologi

Prekliniske studier med gnagere, kanin og ape ble gjennomført med en dimetylfumaratsuspensjon (dimetylfumarat i 0,8 % hydroksypropylmetylcellulose) administrert via oral sonde. Den kroniske studien hos hund ble utført med peroral administrering av dimetylfumaratkapselen.

Endringer i nyrene ble observert etter gjentatt peroral administrering av dimetylfumarat hos mus, rotte, hund og ape. Regenerering av epitel i nyretubuli, som tydet på skade, ble sett hos alle dyrearter. Renal tubulær hyperplasi ble observert hos rotte ved livslang dosering (2-årig studie). Hos hunder som fikk daglige perorale doser med dimetylfumarat i 11 måneder, ble marginen beregnet for kortikal atrofi observert ved 3 ganger anbefalt dose basert på AUC. Hos aper som fikk daglige perorale doser med dimetylfumarat i 12 måneder, ble enkeltcellenekrose observert ved 2 ganger anbefalt dose basert på AUC. Interstitiell fibrose og kortikal atrofi ble observert ved 6 ganger anbefalt dose basert på AUC. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

Det ble sett degenerasjon av seminiferøst epitel i testiklene hos rotte og hund. Funnene ble observert ved omtrent anbefalt dose hos rotte og 3 ganger den anbefalte dosen hos hund (basert på AUC). Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

Funn i formagen hos mus og rotte besto av plateepitelhyperplasi og hyperkeratose, betennelse og plateepitelpapillom og -karsinom i studier på 3 måneder eller lengre. Mennesker har ikke noe som tilsvarer formagen hos mus og rotte.

Reproduksjonstoksisitet

Peroral administrering av dimetylfumarat til hannrotter ved 75, 250 og 375 mg/kg/dag før og under paringen hadde ingen effekt på fertilitet hos hanndyr opp til den høyeste dosen som ble testet (minst 2 ganger anbefalt dose basert på AUC). Peroral administrering av dimetylfumarat til hunnrotter ved 25, 100 og 250 mg/kg/dag før og under paringen, og med fortsettelse til 7. dag av drektigheten, induerte reduksjon i antall østrus-faser per 14 dager og økte antall dyr med lengre diøstrus ved den høyeste dosen som ble testet (11 ganger den anbefalte dosen basert på AUC). Disse endringene påvirket imidlertid ikke fertiliteten eller antall levedyktige fostre som ble født.

Det er vist at dimetylfumarat krysser placentabarrieren og går over i fosterets blod hos rotte og kanin, med forholdstall mellom føtale og maternale plasmakonsentrasjoner på henholdsvis 0,48 til 0,64 hos rotte og 0,1 hos kanin. Det ble ikke observert noen misdannelser hos rotte og kanin ved noen av dosene med dimetylfumarat. Administrering av dimetylfumarat med perorale doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til drektige rotter under organogenesen, førte til maternale bivirkninger ved 4 ganger den anbefalte dosen basert på AUC, og lav fostervekt og forsinket ossifikasjon (metatarsalbein og falangene i bakbeina) ved 11 ganger den anbefalte dosen basert på AUC. Redusert fostervekt og forsinket ossifikasjon ble vurdert som sekundært til maternell toksisitet (reduisert kroppsvekt og matforbruk).

Peroral administrering av dimetylfumarat ved 25, 75 og 150 mg/kg/dag til drektige kaniner under organogenesen hadde ingen effekt på embryoføtal utvikling og resulterte i redusert maternal kroppsvekt ved 7 ganger anbefalt dose og økt antall aborter ved 16 ganger anbefalt dose, basert på AUC.

Peroral administrering av dimetylfumarat ved 25, 100 og 250 mg/kg/dag til rotter under drektighet og laktasjon resulterte i lavere kroppsvekt hos F1-avkom, og forsinkelser i kjønnsmodning hos F1-hanner ved 11 ganger anbefalt dose, basert på AUC. Det var ingen effekt på fertiliteten hos F1-avkom. Den reduserte kroppsvekten hos avkommet ble vurdert som sekundært til maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Enterodrasjerte mikrotabletter

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Talkum
Silika (kolloidal vannfri)
Magnesiumstearat
Trietylsitrat
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Simetikon
Natriumlaurylsulfat
Polysorbat 80

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Briljantblå FCF (E 133)
Gult jernoksid (E 172)

Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk
Kaliumhydroksid
Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

120 mg enterokapsler, harde: 4 år
240 mg enterokapsler, harde: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 mg kapsler: 14 kapsler i blisterpakninger av PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.
240 mg kapsler: 56 eller 168 kapsler i blisterpakninger av PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/837/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tecfidera 120 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Idec Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Morgen
Kveld
Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Sol som et symbol
Måne som et symbol

14 enterokapsler, harde

Oral bruk

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

Les pakningsvedlegget før bruk

Oppbevares utilgjengelig for barn

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 enterokapsler, harde
168 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tecfidera 240 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Idec Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Morgen
Kveld
Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Sol som et symbol
Måne som et symbol

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde

dimetylfumarat (dimethyl fumarate)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tecfidera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tecfidera
3. Hvordan du bruker Tecfidera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tecfidera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tecfidera er og hva det brukes mot

Hva Tecfidera er

Tecfidera er et legemiddel som inneholder virkestoffet **dimetylfumarat**.

Hva Tecfidera brukes mot

Tecfidera brukes til å behandle atakkvis multippel sklerose (relapserende-remitterende MS).

MS er en kronisk sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), inkludert hjernen og ryggmargen. Atakkvis MS kjennetegnes ved gjentatte anfall (attakk) med symptomer i nervesystemet. Symptomene varierer fra pasient til pasient, men omfatter vanligvis vanskeligheter med å gå, følelsen av manglende balanse og synsforstyrrelser. Disse symptomene kan forsvinne helt når anfallet er over, men enkelte problemer kan bli værende.

Hvordan Tecfidera virker

Tecfidera ser ut til å virke ved å stoppe kroppens forsvarssystem i å skade hjernen og ryggmargen. Dette kan også bidra til å forsinke fremtidig forverring av MS.

2. Hva du må vite før du bruker Tecfidera

Bruk ikke Tecfidera:

- **dersom du er allergisk overfor dimetylfumarat** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Tecfidera kan påvirke **antallet hvite blodceller, nyrer og lever**. Før du begynner å ta Tecfidera, vil legen ta blodprøver for å sjekke antall hvite blodceller og sjekke at nyrene og leveren fungerer som de skal. Legen vil sjekke dette med jevne mellomrom under behandlingen. Hvis antall hvite blodceller går ned under behandlingen, kan legen vurdere å avbryte behandlingen.

Rådfør deg med lege før du bruker Tecfidera dersom du har:

- alvorlig **nyresykdom**
- alvorlig **leversykdom**
- en sykdom i **mage eller tarm**
- alvorlig **infeksjon** (slik som lungebetennelse)

Barn og ungdom

Tecfidera **skal ikke brukes** hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av Tecfidera i denne aldersgruppen er ikke kjent.

Andre legemidler og Tecfidera

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

- legemidler som inneholder **fumarsyreestere** (fumarater) som brukes til å behandle psoriasis.
- **legemidler som påvirker kroppens immunsystem**, inkludert **andre legemidler som brukes til å behandle MS**, for eksempel fingolimod, natalizumab eller mitoksantron eller enkelte behandlinger som ofte brukes mot **kreft**.
- **legemidler som påvirker nyrene, inkludert** enkelte **antibiotika** (brukes til å behandle infeksjoner), "**vanndrivende midler**" (*diuretika*), **visse typer smertestillende legemidler** (slik som ibuprofen og andre tilsvarende betennelsesdempende legemidler kjøpt uten resept) og legemidler som inneholder **litium**.
- **Vaksiner** du får mens du bruker Tecfidera, kan være mindre effektive enn normalt. Hvis du bruker Tecfidera samtidig med enkelte former for vaksiner (*levende vaksiner*), kan du få en infeksjon. Dette bør derfor unngås.

Inntak av Tecfidera sammen med mat og alkohol

Inntak av mer enn en liten mengde av sterke alkoholholdige drikker (over 50 ml, mer enn 30 volum% alkohol, f.eks. brennevin) bør unngås i en time etter å ha tatt Tecfidera, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan føre til betennelse i magesekken (*gastritt*), spesielt hos personer som er utsatt for å få gastritt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Ikke bruk Tecfidera hvis du er gravid uten at du først har rådført deg med legen din.

Amming

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Tecfidera går over i morsmelk. Tecfidera skal ikke brukes under amming. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du bør slutte å amme eller slutte å bruke Tecfidera. Dette innebærer en balansegang mellom fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Effekten av Tecfidera på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke kjent. Legen vil informere deg om hvorvidt sykdommen din gjør at du kan kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Tecfidera

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Startdose

120 mg to ganger daglig.

Ta denne startdosen de første 7 dagene, ta deretter den vanlige dosen.

Vanlig dose

240 mg to ganger daglig.

Svelg kapselen hel med litt vann. Kapselen skal ikke deles, knuses, løses opp, suges eller tygges, da dette kan forverre enkelte bivirkninger.

Ta Tecfidera med mat – det kan bidra til å redusere noen av de svært vanlige bivirkningene (listet opp i avsnitt 4).

Dersom du tar for mye av Tecfidera

Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Du kan oppleve bivirkninger som ligner dem som er beskrevet i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta Tecfidera

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Du kan ta den glemte dosen hvis du lar det gå minst 4 timer mellom dosene. Ellers skal du vente til den neste planlagte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Moderat lavt til svært lavt antall lymfocytter - Antallet lymfocytter (en type hvite blodceller) kan bli redusert i lang tid. Å ha et lavt antall hvite blodceller over en lengre periode kan øke risikoen for infeksjon, også risikoen for en sjelden hjerneinfeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall (tilbakefall). Symptomene kan være ny eller forverret svekkelse i én side av kroppen, klossethet, endringer i synet, endringer i tanker eller hukommelse, forvirring eller personlighetsforandringer som varer i mer enn noen dager.

→ **Kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.**

Allergiske reaksjoner – disse er mindre vanlige og forekommer hos *opptil 1 av 100 personer*

Rødme i huden i ansiktet eller på kroppen (*hudrødme*) er en svært vanlig bivirkning (*forekommer hos flere enn 1 av 10 personer*). Hvis du imidlertid får hudrødme **samtidig** med noen av disse symptomene:

- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller tunga
- pipende pust, pustevansker eller kortpustethet

→ **Slutt å ta Tecfidera og kontakt lege umiddelbart.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse forekommer hos *flere enn 1 av 10 personer*:

- rødme i huden i ansiktet eller på kroppen, følelse av varme, hete eller svie (*hudrødme*)
- løs avføring (*diaré*)
- kvalme
- magesmerter eller magekramper

→ **å ta legemidlet med mat kan** bidra til å redusere bivirkningene som er nevnt ovenfor.

Mens du bruker Tecfidera er det svært vanlig at det i urinprøver påvises stoffer som kalles ketoner. Disse dannes naturlig i kroppen.

Rådfør deg med legen om hvordan du kan håndtere disse bivirkningene. Legen kan redusere dosen du får. Du skal ikke redusere dosen med mindre legen har gitt deg beskjed om det.

Vanlige bivirkninger

Disse forekommer hos *opptil 1 av 10 personer*:

- betennelse i slimhinnen i tarmen (*gastroenteritt*)
- oppkast
- fordøyelsesbesvær (*dyspepsi*)
- betennelse i slimhinnen i magen (*gastritt*)
- sykdom i mage-tarmkanalen
- svie
- hetetokter, varmfølelse
- kløende hud (*pruritus*)
- utslett
- rosa eller røde flekker på huden (*erytem*)

Vanlige bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver

- Lave nivåer av hvite blodceller i blodet (*lymfopeni, leukopeni*). Lavt antall hvite blodceller kan bety at kroppen har dårligere evne til å bekjempe en infeksjon. Kontakt legen din umiddelbart hvis du har en alvorlig infeksjon (slik som lungebetennelse).
- proteiner (*albumin*) i urinen
- økte nivåer av leverenzymmer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tecfidera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecfidera

Virkestoff er dimetylfumarat.

Tecfidera 120 mg: Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Tecfidera 240 mg: Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.

Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, talkum, silika (kolloidal vannfri), magnesiumstearat, trietylsitrat, metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1), metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %, simetikon, natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, gelatin, titandioksid (E 171), briljantblå FCF (E 133), gult jernoksid (E 172), skjellakk, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E 172).

Hvordan Tecfidera ser ut og innholdet i pakningen

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde, er grønne og hvite med påtrykt 'BG-12 120 mg'. De finnes i pakninger som inneholder 14 kapsler.

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde, er grønne med påtrykt 'BG-12 240 mg'. De finnes i pakninger som inneholder 56 eller 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" 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

Lietuva

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 40 01 00

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

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.