BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, hårde
Tecfidera 240 mg enterokapsler, hårde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tecfidera 120 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.

Tecfidera 240 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 240 mg dimethylfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård enterokapsel

Tecfidera 120 mg enterokapsler, hårde

Grønne og hvide, hårde enterokapsler, størrelse 0, præget med 'BG-12 120 mg', der indeholder mikrotabletter.

Tecfidera 240 mg enterokapsler, hårde

Grønne, hårde enterokapsler, størrelse 0, præget med 'BG-12 240 mg', der indeholder mikrotabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tecfidera er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover med relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal påbegyndes under supervision af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Dosering

Startdosis er 120 mg to gange dagligt. Efter 7 dage øges dosis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 240 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

Hvis en patient glemmer en dosis, må der ikke tages en dobbeltdosis. Patienten må kun tage den glemte dosis, hvis doserne kan tages med 4 timers mellemrum. Ellers skal patienten vente indtil den næste planlagte dosis.

En midlertidig dosisreduktion til 120 mg to gange dagligt kan reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 240 mg to gange dagligt bør genoptages inden for 1 måned.

Tecfidera skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Hos de patienter, der måtte opleve rødme eller gastrointestinale bivirkninger, kan indtagelse af Tecfidera sammen med mad forbedre tolerancen (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Særlige populationer

Ældre
Der foreligger begrænsede data fra de kliniske studier om anvendelse af Tecfidera hos patienter fra og med 55 år, og studierne inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter fra og med 65 år til at kunne fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter (se pkt. 5.2). Baseret på det aktive stofs virkningmekanisme er der intet teoretisk grundlag for, at dosisjustering hos ældre er nødvendig.

Nyre- og leverinsufficiens
Tecfidera er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Baseret på kliniske, farmakologiske studier er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population
Doseringen er den samme hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover.

Der foreligger begrænsede data for børn i alderen 10-12 år. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Tecfideras sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral brug.

Kapslen skal sluges hel. Kapslen eller dens indhold må ikke knuses, deles, opløses, suttes eller tygges, da mikrotabletternes syreresistente overtræk forebygger irritation i mave-tarm-kanalen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Formodet eller bekræftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blodprøver/laboratorietests

Nyrefunktion
Der er set ændringer i laboratorieværdier på nyreparametre i kliniske studier hos patienter behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). Den kliniske betydning af disse ændringer kendes ikke. Vurdering af nyrefunktion (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinundersøgelse) anbefales inden behandlingsstart, 3 og 6 måneder efter behandlingsstart og derefter hver 6. til 12. måned samt på klinisk indikation.

Leverfunktion
Lægemiddelinduceret leverskade, herunder forhøjede leverenzymer (≥ 3 gange øvre normalgrænse, *upper limit of normal* (ULN)) og forhøjede niveauer af totalt bilirubin (≥ 2 × ULN), kan forekomme som følge af behandling med dimethylfumarat. Dette kan opstå efter dage, efter adskillige uger eller efter længere tid. Det er observeret, at bivirkningerne ophørte efter seponering af behandlingen. En vurdering af niveauerne af serum-aminotransferaser (f.eks.alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og totalt bilirubin anbefales før behandlingsstart og under behandlingen, efter klinisk indikation.

Lymfocytter
Patienter behandlet med Tecfidera kan udvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Inden behandling med Tecfidera skal der foretages en aktuel komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter.

Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, skal en grundig evaluering af mulige årsager være gennemført, før behandlingen indledes. Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocyttal, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med svær lymfopeni (lymfocyttal $< 0{,}5 \times 10^9$/l).

Efter behandlingsstart skal der foretages komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter, hver 3. måned.

På grund af en øget risiko for PML anbefales særlig overvågning af patienter med lymfopeni som følger:
- Behandlingen bør seponeres hos patienter med langvarig, svær lymfopeni (lymfocyttal $< 0{,}5 \times 10^9$/l), der varer i mere end 6 måneder.
- Benefit/risk-balancen ved behandlingen med Tecfidera hos patienter med vedvarende moderat nedsat absolut lymfocyttal $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l til $< 0{,}8 \times 10^9$/l, der varer mere end 6 måneder, skal revurderes.
- Hos patienter med lymfocyttal under nedre normalgrænse (*lower limit of normal* (LLN)) som fastsat i den lokale laboratoriereference, anbefales regelmæssig kontrol af det absolutte lymfocyttal. Øvrige faktorer, der kan øge den individuelle PML-risiko yderligere, bør overvejes (se underpunktet om PML nedenfor).

Lymfocyttallene skal følges indtil normalisering (se pkt. 5.1). Efter normalisering, og hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder, skal beslutningen om at genstarte behandlingen med Tecfidera efter behandlingsafbrydelse baseres på et klinisk skøn.

Magnetisk resonansskanning (MR-skanning)

Før behandlingen med Tecfidera indledes, skal en *baseline*-MR-skanning være til rådighed (sædvanligvis inden for 3 måneder) som reference. Behovet for yderligere MR-scanning bør overvejes i overensstemmelse med nationale og lokale anbefalinger. MR-billeddiagnostik kan overvejes som en del af en nøjere overvågning af patienter, der menes at have en øget risiko for PML. Skulle der være klinisk mistanke om PML, skal MR-skanning foretages med det samme til diagnostisk formål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet PML hos patienter behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion, forårsaget af John Cunningham-virus (JCV). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet.

Der er observeret tilfælde af PML ved behandling med dimethylfumarat og andre lægemidler, der indeholder fumarater, hos patienter med lymfopeni (lymfocyttal under LLN). Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML med Tecfidera. Dog kan risikoen ikke udelukkes hos patienter med let lymfopeni.

Øvrige faktorer, der kan bidrage til en øget risiko for PML i forbindelse med lymfopeni er:
- varigheden af behandlingen med Tecfidera. Der er forekommet tilfælde af PML efter cirka 1 til 5 års behandling, selvom det nøjagtige forhold med behandlingsvarigheden er ukendt.
- udtalte fald i CD4+ og især i CD8+ T-celletal, som er vigtige for immunforsvaret (se pkt. 4.8), og
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulatorisk behandling (se nedenfor).

Læger skal evaluere deres patienter for at afgøre, om symptomerne indikerer neurologisk dysfunktion, og, hvis dette er tilfældet, om disse symptomer er typiske for MS eller kan være tegn på PML.

Ved det første tegn eller symptom, der tyder på PML, bør Tecfidera seponeres, og der skal udføres passende diagnostiske evalueringer, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JCV-DNA ved hjælp af den kvantitative PCR-teknik (*Polymerase Chain Reaction*). Symptomer på PML kan ligne et MS-attak. Typiske symptomer forbundet med PML er forskellige, udvikles i løbet af dage eller uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsethed af lemmer, synsforstyrrelser og ændret tankegang, hukommelse og orientering, hvilket fører til forvirring og personlighedsændringer. Læger skal navnlig være opmærksomme på symptomer, der tyder på PML, som patienten muligvis ikke selv bemærker. Patienten skal også rådgives om at informere sin partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

PML kan kun opstå, hvis patienten har JCV-infektion. Man skal være opmærksom på, at det ikke er undersøgt, om lymfopeni har indflydelse på nøjagtigheden af testning af serum for anti-JVC-antistoffer hos patienter behandlet med dimethylfumarat. Det skal også bemærkes, at en negativ anti-JVC-antistoftest (ved tilstedeværelsen af normale lymfocyttal) ikke udelukker muligheden for senere JCV-infektion.

Hvis en patient udvikler PML, skal Tecfidera seponeres permanent.

Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende præparater

Der er ikke udført studier, som evaluerer Tecfideras virkning og sikkerhed hos patienter, der er skiftet fra andre sygdomsmodificerende behandlinger til Tecfidera. Det er muligt, at tidligere immunsuppressiv behandling kan have indflydelse på udviklingen af PML hos patienter behandlet med dimethylfumarat.

Der er blevet rapporteret tilfælde af PML hos patienter, der tidligere havde været i behandling med natalizumab, som er kendt for at medføre en risiko for udvikling af PML. Læger bør være opmærksomme på, at tilfælde af PML, der optræder kort tid efter seponering af natalizumab, ikke nødvendigvis er ledsaget af lymfopeni.

Endvidere er størstedelen af bekræftede PML-tilfælde i forbindelse med Tecfidera indtruffet hos patienter, der tidligere har gennemgået immunmodulerende behandling.

Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling til Tecfidera, skal den anden terapis halveringstid og virkningsmekanisme tages i betragtning for at undgå en additiv immuneffekt og samtidig nedsætte risikoen for reaktivering af MS. Det anbefales at foretage en komplet blodtælling, før behandling med Tecfidera indledes og regelmæssigt under behandlingen (se Blodprøver/laboratorietests ovenfor).

Alvorlig nyre- eller leverinsufficiens

Tecfidera er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens, og der skal derfor udvises forsigtighed ved brug hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom

Tecfidera er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom, og der skal derfor udvises forsigtighed hos disse patienter.

Rødme (*flushing*)

I kliniske studier har 34 % af Tecfidera-behandlede patienter oplevet rødme. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede rødme, var sværhedsgraden let til moderat. Data fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til dimethylfumarat sandsynligvis er medieret via prostaglandin. Et kort behandlingsforløb med 75 mg acetylsalicylsyre uden entero-overtræk kan gavne patienter, der er

påvirket af intolerabel rødme (se pkt. 4.5). I to studier med raske frivillige blev forekomsten og sværhedsgraden af rødme reduceret i doseringsperioden.

I kliniske studier oplevede 3 ud af i alt 2.560 patienter behandlet med dimethylfumarat alvorlig rødme, der formodentlig var overfølsomheds- eller anafylaktoide reaktioner. Disse bivirkninger var ikke livstruende, men førte til indlæggelse. Ordinerende læger og patienter skal være opmærksomme på dette i tilfælde af svær blussen eller rødme (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Analfylaktiske reaktioner

Tilfælde med anafylaksi/anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret efter administration af Tecfidera hos patienter efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Symptomerne kan inkludere dyspnø, hypoksi, hypotension, angioødem, udslæt eller nældefeber. Mekanismen bag anafylaksi induceret af dimethylfumarat er ikke kendt. Generelt opstår disse reaktioner efter den første dosis, men de kan også opstå når som helst i løbet af behandlingen og kan være alvorlige og livstruende. Patienterne skal informeres om, at de skal afbryde behandlingen og straks søge lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen må ikke genoptages (se pkt. 4.8).

Infektioner

I placebokontrollerede fase 3-studier var forekomsten af infektioner (60 % mod 58 %) og alvorlige infektioner (2 % mod 2 %) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis Tecfidera og placebo. På grund af Tecfideras immunmodulerende egenskaber (se pkt. 5.1) skal det imidlertid overvejes at seponere behandlingen med Tecfidera, hvis patienten udvikler en alvorlig infection, og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter, der får Tecfidera, skal informeres om at indberette symptomer på infektioner til en læge. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling med Tecfidera, før infektionen/infektionerne er overstået.

Der blev ikke observeret øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter med lymfocyttal $< 0{,}8 \times 10^9$/l eller $< 0{,}5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.8). Hvis behandling fortsættes hos patienter med moderat til svær, langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infektion, herunder PML, ikke udelukkes (se pkt. 4.4, underafsnittet om PML).

Herpes zoster-infektioner

Der er blevet rapporteret tilfælde af herpes zoster med Tecfidera (se pkt. 4.8). De fleste af tilfældene var ikke alvorlige, men der er indberettet alvorlige tilfælde, herunder dissemineret herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infektion, herpes zoster-meningoencefalitis og herpes zoster-meningomyelitis. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen. Patienter, der tager Tecfidera, skal overvåges for tegn og symptomer på herpes zoster, især hvis der er rapporteret samtidig lymfocytopeni. Dersom der forekommer herpes zoster, skal der administreres en egnet behandling mod herpes zoster. Det skal overvejes at pausere behandlingen hos patienter med alvorlige infektioner, indtil infektionen er overstået (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandlingen

Behandlingen skal startes gradvist for at reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fanconis syndrom

Der er indberettet tilfælde af Fanconis syndrom med et lægemiddel indeholdende dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere. En tidlig diagnosticering af Fanconis syndrom og seponering af dimethylfumarat-behandlingen er vigtig for at forhindre opståen af nyreinsufficiens og osteomalaci, da syndromet normalt er reversibelt. De vigtigste tegn er: proteinuri, glukosuri (med normalte blodsukkerniveauer), hyperaminoaciduri og fosfaturi (muligvis samtidigt med hypofosfatæmi). Progression kan omfatte symptomer såsom polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvaghed. I sjældne

tilfælde kan der forekomme hypofosfatæmisk osteomalaci med ikke-lokaliserede knoglesmerter, forhøjet alkalisk fosfatase i serum og stress-frakturer. Det skal fremhæves, at Fanconis syndrom kan forekomme uden forhøjede kreatininniveauer eller lav glomerulær filtrationshastighed. I tilfælde af uklare symptomer bør Fanconis syndrom overvejes, og passende undersøgelser foretages.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anti-neoplastiske, immunsuppressive eller kortikosteroide behandlinger

Tecfidera er ikke blevet undersøgt i kombination med anti-neoplastiske eller immunsuppressive terapier, og der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration. I kliniske studier af multipel sklerose blev samtidig kortvarig, intravenøs kortikosteroidbehandling af attakker ikke forbundet med en klinisk relevant stigning i infektioner.

Vacciner

Samtidig administration af ikke-levende vacciner i henhold til nationale vaccinationsprogrammer kan overvejes under behandling med Tecfidera. I et klinisk studie med deltagelse af i alt 71 patienter med RRMS som fik 240 mg Tecfidera to gange dagligt i mindst 6 måneder (n=38) eller ikke-pegyleret interferon i mindst 3 måneder (n=33) sås et sammenligneligt immunrespons (defineret som en ≥ fordobling af titer fra før til efter vaccinationen) over for tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugeret meningokok C polysaccharid-vaccine (neoantigen). Immunresponset over for forskellige serotyper af en ukonjugeret 23-valent pneumokok polysaccharid-vaccine (T-celle-uafhængigt antigen) varierede imidlertid i begge behandlingsgrupper. Et positivt immunrespons defineret som en ≥ firedobling af antigentiter over for de tre vacciner, blev opnået hos færre personer i begge behandlingsgrupper. Der sås små numeriske forskelle i responset over for tetanustoksoid og pheumokok serotype 3-polysaccharid i ikke-pegyleret interferons favør.

Der foreligger ingen kliniske data om virkning og sikkerhed ved levende, svækkede vacciner hos patienter, der får Tecfidera. Levende vacciner kan medføre en øget risiko for klinisk infektion og bør ikke gives til patienter i behandling med Tecfidera, medmindre denne potentielle risiko i ganske særlige tilfælde anses for at blive opvejet af risikoen for den enkelte ved ikke at blive vaccineret.

Andre fumarsyrederivater

Under behandling med Tecfidera bør samtidig brug af andre fumarsyrederivater (topiske eller systemiske) undgås.

Hos mennesker metaboliseres dimethylfumarat ekstensivt af esteraser, inden det når systemkredsløbet, og der sker en yderligere metabolisering vha. tricarboxylsyrecyklussen uden involvering af CYP-systemet. Der blev ikke identificeret potentielle risici for interaktion i *in vitro*-studier af CYP-hæmning og -induktion, et p-glykoprotein-studie eller studier af dimethylfumarats og monomethylfumarats proteinbinding (den primære metabolit af dimethylfumarat).

Virkning af andre stoffer på dimethylfumarat

Hyppigt anvendte lægemidler til patienter med multipel sklerose, intramuskulær interferon beta-1a og glatirameracetat, blev testet klinisk for potentielle interaktioner med dimethylfumarat og ændrede ikke dimethylfumarats farmakokinetiske profil.

Evidens fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til Tecfidera sandsynligvis er medieret via prostaglandin. I to studier med raske frivillige medførte administration af 325 mg (eller

ækvivalent hermed) acetylsalicylsyre uden entero-overtræk, 30 minutter før Tecfidera med administration i henholdsvis 4 dage og 4 uger, ikke en ændring i Tecfideras farmakokinetiske profil. Det bør overvejes, om der er potentielle risici i forbindelse med acetylsalicylsyrebehandling før samtidig administration af Tecfidera hos patienter med RRMS. Langvarig (> 4 uger) vedvarende brug af acetylsalicylsyre er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (såsom aminoglykosider, diuretika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos patienter, der tager Tecfidera (se pkt. 4.4 Blodprøver/laboratorietests).

Indtagelse af moderate mængder alkohol øgede ikke eksponeringen for dimethylfumarat og var ikke forbundet med flere bivirkninger. Indtagelse af store mængder stærke alkoholiske drikke (mere end 30 volumen-% alkohol) bør undgås inden for en time efter indtagelse af Tecfidera, da alkohol kan medføre en øget hyppighed af gastrointestinale bivirkninger.

Virkning af dimethylfumarat på andre stoffer

In vitro-studier af CYP-induktion viste ikke interaktion mellem Tecfidera og p-piller. Der er ikke udført *in vivo*-interaktionsstudier med orale præventionsmidler. I et *in vivo*-studie medførte samtidig administration af Tecfidera og et oralt præventionsmiddel (norgestimat og etinylestradiol) ingen relevant ændring i virkningen af det orale præventionsmiddel. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale præventionsmidler med andre progestogener, men det forventes ikke, at Tecfidera påvirker deres virkning.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger en moderat mængde data fra gravide kvinder (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald) baseret på et graviditetsregister og spontane indberetninger efter markedsføring. I graviditetsregisteret for Tecfidera er der dokumenteret 289 prospektivt indsamlede graviditetsudfald fra patienter med MS, der har være eksponeret for dimethylfumarat. Medianvarigheden af eksponering for dimethylfumarat var 4,6 gestationsuger med begrænset eksponering efter sjette gestationsuge (44 graviditetsudfald). Eksponering for dimethylfumarat under en sådan tidlig graviditet viser ikke tegn på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet sammenlignet med den almindelige befolkning. Risikoen ved længere tids eksponering for dimethylfumarat eller eksponering i senere graviditetsstadier kendes ikke.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tecfidera undgås under graviditeten. Tecfidera bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om dimethylfumarat eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tecfidera skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af dimethylfumarat på fertiliteten hos mennesker. Data fra non-kliniske studier tyder ikke på, at dimethylfumarat er forbundet med en øget risiko for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tecfidera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er rødme (35 %) og gastrointestinale gener (dvs. diaré (14 %), kvalme (12 %), abdominalsmerter (10 %), smerter i den øverste del af abdomen (10 %)). Rødme og gastrointestinale gener er tilbøjelige til at opstå tidligt i behandlingen (primært den første måned), og hos patienter, der får disse bivirkninger, kan de forekomme med mellemrum under den fortsatte behandling med Tecfidera. De hyppigst rapporterede bivirkninger, som fører til behandlingsseponering, er rødme (3 %) og gastrointestinale lidelser (4 %).

I fase 2- og 3 placebokontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier har i alt 2.513 patienter fået Tecfidera i perioder på op til 12 år med en total eksponering, der svarer til 11.318 personår. I alt 1.169 patienter har fået mindst 5 års behandling med Tecfidera, og 426 patienter har fået mindst 10 års behandling med Tecfidera. Erfaringen fra ikke-kontrollerede kliniske studier svarer til erfaringen fra de placebokontrollerede kliniske studier.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som er fremkommet fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføring og spontane rapporter, er angivet i tabellen nedenfor.

Bivirkningerne angives med MedDRA-foretrukne termer i henhold til MedDRA-systemorganklassen. Forekomsten af bivirkninger herunder udtrykkes i henhold til følgende kategorier:
- Meget almindelig (≥ 1/10)
- Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
- Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
- Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
- Meget sjælden (< 1/10.000)
- Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

MedDRA-systemorganklasse	**Bivirkning**	**Hyppighedskategori**
Infektioner og parasitære sygdomme	Gastroenteritis	Almindelig
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ikke kendt
	Herpes zoster	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Lymfopeni	Almindelig
	Leukopeni	Almindelig
	Trombocytopeni	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
	Anafylaksi	Ikke kendt
	Dyspnø	Ikke kendt
	Hypoksi	Ikke kendt
	Hypotension	Ikke kendt
	Angioødem	Ikke kendt
Nervesystemet	Brændende fornemmelse	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødme (*flushing*)	Meget almindelig
	Hedestigning	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Rinorré	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diaré	Meget almindelig

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighedskategori
	Kvalme	Meget almindelig
	Smerter i den øverste del af abdomen	Meget almindelig
	Abdominalsmerter	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
	Gastritis	Almindelig
	Gastrointestinale gener	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Almindelig
	Lægemiddelinduceret leverskade	Sjælden
Hud og subkutane væv	Pruritus	Almindelig
	Udslæt	Almindelig
	Erytem	Almindelig
	Alopeci	Almindelig
Nyrer og urinveje	Proteinuri	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Varmefølelse	Almindelig
Undersøgelser	Ketoner i urinen	Meget almindelig
	Albuminuri	Almindelig
	Forhøjet antal hvide blodlegemer	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Rødme (flushing)

I de placebokontrollerede studier var hyppigheden af rødme (34 % *versus* 4 %) og hedestigning (7 % *versus* 2 %) højere hos patienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo. Rødme beskrives sædvanligvis som rødme eller hedestigning, men kan inkludere andre gener (f.eks. varme, rødlige pletter, kløe og brændende fornemmelse). Rødme er tilbøjelig til at starte tidligt under behandlingen (primært den første måned), og kan hos patienter, som oplever rødme, optræde med mellemrum under hele Tecfidera-behandlingen. Hos patienter med rødme var bivirkningen let til moderat hos flertallet. I alt 3 % af patienterne behandlet med Tecfidera afbrød behandlingen pga. rødme. Hyppigheden af alvorlig rødme, som kan kendetegnes ved generaliseret erytem, udslæt og/eller pruritus, blev set hos under 1 % af patienterne behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2 og 4.5).

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen

Hyppigheden af gastrointestinale gener (f.eks. diaré [14 % *versus* 10 %], kvalme [12 % *versus* 9 %], øvre abdominalsmerter [10 % *versus* 6 %], abdominalsmerter [9 % *versus* 4 %], opkastning [8 % *versus* 5 %] og dyspepsi [5 % *versus* 3 %]) var højere hos de patienter, der fik Tecfidera, sammenlignet med placebo. Bivirkninger i mave-tarm-kanalen er tilbøjelige til at begynde tidligt i behandlingen (primært den første måned) og kan hos patienter, som oplever gastrointestinelle gener, optræde med mellemrum under hele behandlingen. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede bivirkninger i mave-tarm-kanalen, var de lette til moderate. Fire procent (4 %) af patienterne behandlet med Tecfidera afbrød behandlingen pga. bivirkninger i mave-tarm-kanalen. Alvorlige gastrointestinale hændelser, herunder gastroenteritis og gastritis, blev set hos 1 % af patienterne behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2).

Leverfunktion

Baseret på data fra placebokontrollerede studier havde størstedelen af de patienter, der oplevede en stigning, leveraminotransferaser, som lå under 3 gange ULN. Den øgede hyppighed af forhøjede leveraminotransferaser hos patienter behandlet med Tecfidera i forhold til placebo sås primært i de første 6 måneder af behandlingen. Der blev set forhøjede alaninaminotransferase og aspartataminotransferase ≥ 3 gange ULN hos henholdsvis 5 % og 2 % af patienterne behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % af patienterne behandlet med Tecfidera. Seponering på grund af forhøjede leveraminotransferaser var < 1 % og sammenlignelig hos patienter behandlet med Tecfidera eller placebo. Forhøjede aminotransferaser ≥ 3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 gange ULN blev ikke observeret i placebokontrollerede studier.

Forhøjede leverenzymer og tilfælde med lægemiddelinduceret leverskade (forhøjelser i aminotransferaser ≥ 3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 gange ULN) er blevet rapporteret efter markedsføring efter administration af Tecfidera. Forhøjelserne ophørte, efter behandlingen blev seponeret.

Lymfopeni

I de placebokontrollerede studier havde de fleste patienter (> 98 %) normale lymfocyttal inden behandlingsstart. Ved behandling med Tecfidera faldt de gennemsnitlige lymfocyttal i løbet af det første år, hvorefter de nåede et plateau. I gennemsnit faldt lymfocyttallene cirka 30 % under *baseline*-værdien. Middel og mediane lymfocyttal forblev inden for normalgrænserne. Lymfocyttal $< 0{,}5 \times 10^9$/l blev observeret hos < 1 % af de placebobehandlede patienter og hos 6 % af de Tecfiderabehandlede patienter. Et lymfocyttal $< 0{,}2 \times 10^9$/l blev observeret hos 1 Tecfiderabehandlet patient og hos ingen af de placebobehandlede patienter.

I kliniske studier (både kontrollerede og ikke-kontrollerede) optrådte lymfopeni hos 41 % af patienterne i behandling med Tecfidera (defineret i disse studier som $< 0{,}91 \times 10^9$/l). Let lymfopeni (lymfocyttal $\geq 0{,}8 \times 10^9$/l til $< 0{,}91 \times 10^9$/l) blev observeret hos 28 % af patienterne; moderat lymfopeni (lymfocyttal $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l til $< 0{,}8 \times 10^9$/l), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 11 % af patienterne, og svær lymfopeni (lymfocyttal $< 0{,}5 \times 10^9$/l), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 2 % af patienterne. I gruppen med svær lymfopeni forblev størstedelen af lymfocyttallene $< 0{,}5 \times 10^9$/l ved fortsat behandling.

Derudover viste et ikke-kontrolleret, prospektivt studie efter markedsføring efter 48 ugers behandling med Tecfidera (n=185) en reduktion af CD4+ T-celler, der var moderat (antal $\geq 0{,}2 \times 10^9$/l til $< 0{,}4 \times 10^9$/l) eller svær ($< 0{,}2 \times 10^9$/l) hos op til henholdsvis 37 % eller 6 % af patienterne, mens CD8+ T-celler blev hyppigere reduceret hos op til 59 % af patienterne med antal $< 0{,}2 \times 10^9$/l og 25 % af patienterne med antal $< 0{,}1 \times 10^9$/l). I kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier blev patienter, der seponerede behandling med Tecfidera med lymfocyttal under LLN, overvåget for normalisering af lymfocyttal til LLN (se pkt. 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfælde af infektioner med John Cunningham-virus (JCV), der forårsagede PML, er blevet indberettet i forbindelse med behandling med Tecfidera (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. I et af de kliniske studier udviklede 1 patient i behandling med Tecfidera PML i koeksistens med svær, langvarig lymfopeni (lymfocyttal fortrinsvis $< 0{,}5 \times 10^9$/l i 3,5 år) med dødelig udgang. Efter markedsføringen er PML ligeledes observeret i koeksistens med moderat og let lymfopeni ($> 0{,}5 \times 10^9$/l til < LLN som fastsat i den lokale laboratoriereference).

I adskillige PML-tilfælde med bestemmelse af T-celleundergrupper på tidspunktet for PML-diagnosen viste CD8+ T-celletallene sig at være nedsat til $< 0{,}1 \times 10^9$/l, hvor reduktionen i CD4+ T-celletallene varierede (fra < 0,05 til $0{,}5 \times 10^9$/l) og korrelerede mere med den samlede sværhedsgrad af lymfopeni ($< 0{,}5 \times 10^9$/l til < LLN). Derfor var CD4+/CD8+-forholdet øget hos disse patienter.

Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML ved behandling med Tecfidera. Dog er PML også observeret hos patienter med let lymfopeni. Endvidere er størstedelen af tilfældene af PML efter markedsføringen indtruffet hos patienter > 50 år.

Herpes zoster-infektioner

Der er indberettet herpes zoster-infektioner med Tecfidera. I langtidsforlængelsesstudiet, hvor 1.736 MS-patienter blev behandlet, oplevede cirka 5 % af patienterne et eller flere tilfælde af herpes zoster, hvoraf 42 % var lette, 55 % var moderate og 3 % var svære. Tid til debut fra den første Tecfidera-dosis varierede fra ca. 3 måneder til 10 år. 4 patienter oplevede alvorlige hændelser, som alle fortog sig. De fleste patienter, herunder de, der oplevede en alvorlig herpes zoster-infektion, havde lymfocyttal over den nedre normalgrænse. Hos størstedelen af individer med koeksisterende lymfocyttal under LLN blev lymfopenien vurderet som moderat eller svær. Efter markedsføring var de fleste tilfælde af herpes zoster-infektion ikke alvorlige og ophørte ved behandling. Der er begrænsede tilgængelige data om absolut lymfocyttal (*absolute lymphocyte count* - ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion efter markedsføringen. Når det blev indberettet, oplevede de fleste patienter imidlertid moderat ($\geq 0{,}5 \times 10^9$/l til $0{,}8 \times 10^9$/l) eller svær ($< 0{,}5 \times 10^9$/l til $0{,}2 \times 10^9$/l) lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieabnormiteter

I de placebokontrollerede studier var måling af ketoner i urinen (1+ eller højere) højere hos patienter behandlet med Tecfidera (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Der blev ikke observeret nogen negative kliniske konsekvenser i de kliniske studier.

Niveauet af 1,25-dihydroxyvitamin D faldt hos patienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo (mediant fald i procent fra *baseline* efter 2 år på henholdsvist 25 % og 15 %), og niveauet for parathyroideahormon (PTH) steg hos patienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo (median stigning i procent fra *baseline* efter 2 år på henholdsvist 29 % og 15 %). Middelværdierne for begge parametre forblev inden for normalværdierne.

Der blev set en forbigående stigning i middel-eosinofiltallene i løbet af behandlingens første 2 måneder.

<u>Pædiatrisk population</u>

I et 96 ugers åbent, randomiseret studie med aktiv kontrol blev pædiatriske patienter med RRMS (n=7 i alderen 10 til under 13 år og n=71 i alderen 13 til under 18 år) behandlet med 120 mg to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i resten af behandlingsperioden. Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter viste sig at svare til den, der tidligere er observeret for voksne patienter.

Det pædiatriske kliniske studie design var ikke det samme som for de placebokontrollerede kliniske studier hos voksne. Det kan derfor ikke udelukkes, at det kliniske studie design har bidraget til numeriske forskelle i bivirkninger mellem den pædiatriske og voksne population. Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen samt i luftveje, thorax og mediastinum oguønskede hændelser såsom hovedpine og dysmenorré blev indberettet hyppigere (≥ 10 %) hos den pædiatriske population end hos den voksne population. Disse uønskede hændelser blev indberettet med følgende procentdele hos pædiatriske patienter:

- Hovedpine blev indberettet hos 28 % af patienterne, der blev behandlet med Tecfidera, versus hos 36 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a.
- Lidelser i mave-tarm-kanalen blev indberettet hos 74 % af patienterne, der blev behandlet med Tecfidera, versus hos 31 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a. Blandt disse var abdominal smerter og opkastning de hyppigst indberettede med Tecfidera.
- Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum blev indberettet hos 32 % af patienterne, der blev behandlet med Tecfidera, versus hos 11 % af patienterne, der blev behandlet med interferon

beta-1a. Blandt disse var orofaryngeale smerter og hoste de hyppigst indberettede med Tecfidera.

- Dysmenoré blev indberettet hos 17 % af patienterne, der blev behandlet med Tecfidera, versus hos 7 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a.

I et lille 24 ugers åbent, ikke-kontrolleret studie hos pædiatriske patienter med RRMS i alderen 13 til 17 år (120 mg to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i resten af behandlingsperioden, n=22) efterfulgt af et 96 ugers forlængelsesstudie (240 mg to gange dagligt, n=20) viste sikkerhedsprofilen sig at svare til den, der var observeret for voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering med Tecfidera. Symptomerne beskrevet i disse tilfælde var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Tecfidera. Der er ingen kendte terapeutiske interventioner, som forstærker elimineringen af Tecfidera, og der er heller ingen kendt antidot. I tilfælde af overdosering anbefales det, at symptomatisk, understøttende behandling indledes iht. de kliniske indikationer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppresiva, andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX07

Virkningsmekanisme

Den mekanisme, hvormed dimethylfumarat udøver en terapeutisk effekt ved multipel sklerose, er ikke til fulde klarlagt. Non-kliniske studier indikerer, at dimethylfumarats farmakodynamiske respons formentlig primært sker via aktivering af transkriptionsfaktorens Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-Related Factor 2 (Nrf2) transkriptionsproces. Det er vist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener hos patienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, quinon 1; [NQO1]).

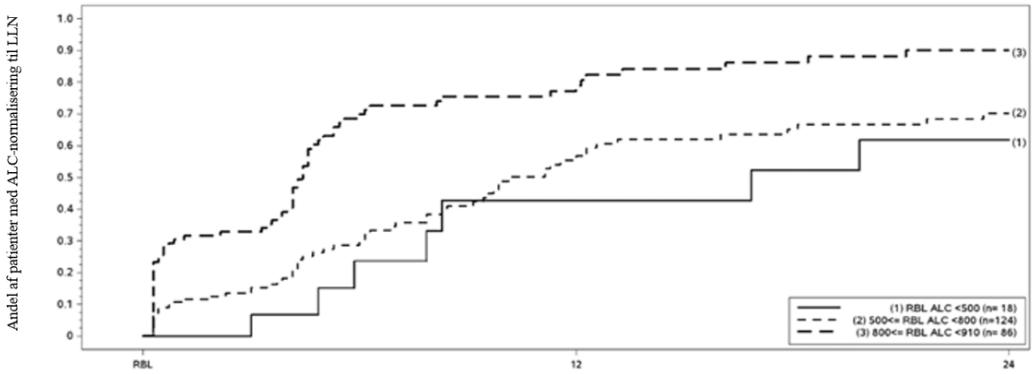
Farmakodynamisk virkning

Virkninger på immunsystemet

I non-kliniske og kliniske studier udviste dimethylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber. I non-kliniske modeller reducerer dimethylfumarat og monomethylfumarat, den primære metabolit af dimethylfumarat, signifikant immuncelleaktiveringen og den efterfølgende frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli. I kliniske studier med psoriasis-patienter påvirkede dimethylfumarat lymfocytfenotyper via en nedregulering af pro-inflammatoriske cytokinprofiler (T_H1, T_H17) og viste tendens til antiinflammatorisk produktion (T_H2). Dimethylfumarat demonstrerede terapeutisk aktivitet i flere modeller med inflammatoriske eller neuroinflammatoriske skader. I fase 3-studier hos MS-patienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) faldt middel-lymfocyttallet i gennemsnit med cirka 30 % i forhold til *baseline*-værdien i løbet af det første år med Tecfidera-behandling med et efterfølgende plateau. I disse studier blev patienter, der seponerede behandlingen, med lymfocyttal under den nedre normalgrænse (LLN, 0.9×10^9/l) overvåget til normalisering af lymfocyttal til LLN.

Figur 1 viser andelen af patienter, der er estimeret at nå LLN baseret på Kaplan-Meier-metoden uden langvarig svær lymfopeni. *Baseline* for normalisering (*recovery baseline* - RBL) blev defineret som den sidste ALC under behandling før behandlingsseponering. Den estimerede andel af patienter, der normaliserede til LLN (ALC ≥ 0,9 × 10^9/l) i uge 12 og uge 24, som havde let, moderat eller svær lymfopeni ved RBL, er vist i tabel 1, tabel 2 og tabel 3 med punktvise 95 % konfidensintervaller. Standardfejlen for Kaplan-Meier-estimatoren af overlevelsesfunktion er beregnet ved anvendelse af Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter med normalisering til ≥ 910 celler/mm^3 (0,9 × 10^9/l) LLN fra *baseline* for normalisering (RBL)



Antal patienter i risiko			
RBL: ALC < 500 celler/mm^3	18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 til < 800 celler/mm^3	124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 til < 910 celler/mm^3	86	12	4

Bemærk: 500 celler/mm^3, 800 celler/mm^3, 910 celler/mm^3 svarer til hhv. 0,5 × 10^9/l, 0,8 × 10^9/l og 0,9 × 10^9/l.

Tabel 1: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter estimeret til at nå LLN, let lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med let lymfopeni[a] i risiko	***Baseline* N=86**	**Uge 12 N=12**	**Uge 24 N=4**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

[a] Patienter med ALC < 0,9 × 10^9/l og ≥ 0,8 × 10^9/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Tabel 2: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter estimeret til at nå LLN, moderat lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med moderat lymfopeni[a] i risiko	***Baseline* N=124**	**Uge 12 N=33**	**Uge 24 N=17**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

[a] Patienter med ALC < 0,8 × 10^9/l og ≥ 0,5 × 10^9/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Tabel 3: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter estimeret til at nå LLN, svær lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med svær lymfopeni[a] i risiko	***Baseline*** **N=18**	**Week 12** **N=6**	**Week 24** **N=4**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

[a] Patienter med ALC < 0,5 × 10^9/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført to 2 års randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (DEFINE med 1.234 patienter og CONFIRM med 1.417 patienter) med patienter med RRMS. Patienter med progressiv multipel sklerose deltog ikke i disse studier.

Virkningen (se tabel 4) og sikkerheden blev demonstreret hos patienter med scorer på den udvidede skala over invaliditetsstatus (*expanded disability status scale* - EDSS) på mellem 0 og 5, begge inklusive, som havde oplevet mindst 1 attak i året inden randomiseringen eller inden for 6 uger før randomiseringen fik foretaget en MR-scanning, der viste mindst en gadolinium-forstærket (Gd+) læsion. Studiet CONFIRM inkluderede glatirameracetat som undersøgelsesblindet (dvs. at den studieansvarlige læge/investigatoren, der vurderede responsen på studiebehandlingen, var blindet) referencekomparator.

I DEFINE havde patienterne følgende mediane *baseline*-værdier: Alder 39 år, sygdomsvarighed 7,0 år, EDSS-score 2,0. Yderligere havde 16 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 28 % havde haft ≥ 2 attakker i det forudgående år, og 42 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MRI-kohorten havde 36 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner (gennemsnitligt 1,4).

I CONFIRM havde patienterne følgende mediane *baseline*-værdier: Alder 37 år, sygdomsvarighed 6,0 år, EDSS-score 2,5. Yderligere havde 17 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 32 % havde haft ≥ 2 attakker i det forudgående år, og 30 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MRI-kohorten havde 45 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner (gennemsnitligt 2,4).

Sammenlignet med placebo havde patienter behandlet med Tecfidera en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion i det primære endepunkt i studiet DEFINE - andel patienter med attakker efter 2 år - og i det primære endepunkt i studiet CONFIRM - årlig attakrate (*annualised relapse rate* - ARR) efter 2 år.

Tabel 4: Kliniske endepunkter og endepunkter ved MR-scanning for studierne DEFINE og CONFIRM

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Placebo	**Tecfidera 240 mg to gange dagligt**	**Placebo**	**Tecfidera 240 mg to gange dagligt**	**Glatiramer acetat**
Kliniske endepunkter[a]					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig attakrate	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate-ratio (95 % CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med attakker	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risiko-ratio (95 % CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Tecfidera 240 mg to gange dagligt**	**Placebo**	**Tecfidera 240 mg to gange dagligt**	**Glatiramer acetat**
Andel med 12-ugers bekræftet handikapprogression	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risiko-ratio (95 % CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med 24-ugers bekræftet invaliditetsprogression	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risiko-ratio (95 % CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endepunkter ved MR-skanning[b]					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Gennemsnitligt antal (medianværdi) af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner over 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Middel læsionsratio (95 % CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gennemsnitligt antal (medianværdi) Gd-læsioner efter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds-ratio (95 % CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gennemsnitligt antal (medianværdi) nye hypointense T1-læsioner over 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Middel læsionsratio (95 % CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

[a]Alle analyser af kliniske endepunkter var *intent-to-treat*; [b]MR-kohorte anvendt ved MR-analyser
*P-værdi < 0,05; **P-værdi < 0,01; ***P-værdi < 0,0001; #ikke statistisk signifikant

Et åbent, ikke-kontrolleret, 8-årigt forlængelsesstudie (ENDORSE) inkluderede 1.736 egnede RRMS-patienter fra de pivotale studier (DEFINE og CONFIRM). Det primære formål med studiet var at vurdere sikkerheden ved langtidsbehandling med Tecfidera hos patienter med RRMS. Ud af de 1.736 patienter blev ca. halvdelen (909, 52 %) behandlet i 6 år eller længere. 501 patienter blev kontinuerligt behandlet med Tecfidera 240 mg to gange dagligt på tværs af alle 3 studier, og 249 patienter, som tidligere var behandlet med placebo i studierne DEFINE og CONFIRM, fik behandling med 240 mg to gange dagligt i studiet ENDORSE. Patienter, der fik behandling to gange dagligt kontinuerligt, blev behandlet i op til 12 år.

I løbet af studiet ENDORSE havde mere end halvdelen af alle patienter behandlet med Tecfidera 240 mg to gange dagligt ikke noget attak. For patienter, der blev behandlet kontinuerligt to gange dagligt på tværs af alle 3 studier, var den justerede ARR 0,187 (95 % CI: 0,156; 0,224) i studierne DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % CI: 0,119; 0,167) i studiet ENDORSE. For patienter, der tidligere var behandlet med placebo, faldt den justerede ARR fra 0,330 (95 % CI: 0,266; 0,408) i studierne DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % CI: 0,116; 0,190) i studiet ENDORSE.

I studiet ENDORSE havde størstedelen af patienterne (> 75 %) ikke bekræftet invaliditetsprogression (målt som 6-måneders vedvarende invaliditetsprogression). Puljede resultater fra de tre studier viste, at Tecfidera-behandlede patienter havde konsekvente og lave rater af bekræftet invaliditetsprogression

med en let stigning i gennemsnitlige EDSS-scorer på tværs af ENDORSE. MR-scanningsvurderinger (op til år 6, som inkluderede 752 patienter, der tidligere havde været inkluderet i MR-scanningskohorten i studierne DEFINE og CONFIRM) viste, at størstedelen af patienterne (ca. 90 %) ikke havde nogen Gd-forstærkede læsioner. I løbet af de 6 år forblev det årlige justerede gennemsnitlige antal af nye eller nyligt forstørrede T2- og nye T1-læsioner lavt.

Virkning hos patienter med høj sygdomsaktivitet

Der blev i studierne DEFINE og CONFIRM observeret en konsistent behandlingseffekt på attaker i en undergruppe af patienter med høj sygdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3-måneders vedvarende sygdomsprogression blev ikke klart fastlagt. På grund af studiedesignet blev høj sygdomsaktivitet defineret som følger:

- Patienter med 2 eller flere attakker i løbet af ét år og med en eller flere Gd-forstærkede læsioner på MRI (n = 42 i DEFINE, n = 51 i CONFIRM) eller;
- Patienter, der ikke har responderet på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (af mindst et års varighed) af beta-interferon, og som har haft mindst 1 attak i det forudgående år, mens de var i behandling, og mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kraniel MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller patienter, der har haft en uændret eller øget attakrate i det forudgående år sammenlignet med de foregående 2 år (n = 177 i DEFINE, n = 141 i CONFIRM).

<u>Pædiatrisk population</u>

Tecfideras sikkerhed og virkning ved pædiatrisk RRMS blev evalueret i et randomiseret, åbent parallelgruppestudie med aktiv kontrol (interferon beta-1a) hos patienter med RRMS i alderen 10 til under 18 år. 150 patienter blev randomiseret til dimethylfumarat (240 mg to gange dagligt oralt) eller interferon beta-1a (30 µg i.m. én gang ugentligt) i 96 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter uden nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2-læsioner på MR-scanninger af hjernen ved uge 96. Det vigtigste sekundære endepunkt var antallet af nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2-læsioner på MR-scanninger af hjernen ved uge 96. Der fremlægges deskriptiv statistik, da der ikke på forhånd var planlagt en bekræftende hypotese for det primære endepunkt.

Andelen af patienter i ITT-populationen uden nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner på MR-scanningen ved uge 96 i forhold til *baseline* var 12,8 % for dimethylfumarat *versus* 2,8 % i interferon beta-1a-gruppen. Det gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner ved uge 96 i forhold til *baseline* justeret for *baseline*-antallet af T2-læsioner og alder (ITT-population fraregnet patienter uden MR-scanningsmålinger) var 12,4 for dimethylfumarat og 32,6 for interferon beta-1a.

Sandsynligheden for klinisk recidiv var 34 % i dimethylfumarat-gruppen og 48 % i interferon beta-1a-gruppen ved afslutningen af den 96-uger lange åbne studieperiode.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter (i alderen 13 til under 18 år), der fik Tecfidera, stemte kvalitativt overens med den, der tidligere er observeret for voksne patienter (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt administreret dimethylfumarat undergår en hurtig præsystemisk hydrolyse ved hjælp af esteraser og omdannes til dets primære metabolit, monomethylfumarat, som også er aktivt. Dimethylfumarat kan ikke kvantificeres i plasma efter oral administration af Tecfidera. Derfor blev alle farmakokinetiske analyser i relation til dimethylfumarat udført med monomethylfumaratkoncentrationer i plasma. Farmakokinetiske data er bestemt hos patienter med multipel sklerose og hos raske frivillige.

Absorption

Monomethylfumarats T_{max} er 2 til 2,5 timer. Idet de hårde Tecfidera-enterokapsler indeholder mikrotabletter, som er beskyttede af et syreresistent overtræk, absorberes de først, når de forlader maven (generelt under 1 time). Efter administration af 240 mg to gange dagligt sammen med mad var den mediane peak-værdi (C_{max}) 1,72 mg/l, og det totale areal under kurven (AUC) for eksponering var 8,02 timer·mg/l hos patienter med multipel sklerose. Samlet set steg C_{max} og AUC nogenlunde proportionalt med dosis i det undersøgte dosisinterval (120 mg til 360 mg). Patienter med multipel sklerose fik to doser på 240 mg med 4 timers mellemrum som en del af et tre gange dagligt dosisregime. Dette resulterede i en minimal eksponeringsakkumulation, som gav en stigning i den mediane C_{max} på 12 % sammenlignet med dosering to gange dagligt (1,72 mg/l for dosering to gange dagligt sammenlignet med 1,93 mg/l for dosering tre gange dagligt) uden sikkerhedsimplikationer.

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen for dimethylfumarat. Tecfidera bør dog tages sammen med mad, da det giver en bedre tolerance i forhold til rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen efter oral administration af 240 mg dimethylfumarat varierer mellem 60 l og 90 l. Plasmaproteinbindingen af monomethylfumarat hos mennesker ligger generelt mellem 27 % og 40 %.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres dimethylfumarat i vidt omfang, og under 0,1 % af dosis udskilles som umetaboliseret dimethylfumarat i urinen. Indledningsvist metaboliseres det af esteraser, som findes alle steder i gastrointestinalkanal, blod og væv, inden det når systemkredsløbet. Yderligere metabolisering sker gennem tricarboxylsyrecyklussen uden involvering af CYP-systemet. Et enkeltdosis-studie med 240 mg ^{14}C-dimethylfumarat identificerede glucose som den dominerende metabolit i humant plasma. Andre cirkulerende metabolitter inkluderede fumarsyre, citronsyre og monomethylfumarat. Downstream-metaboliseringen af fumarsyre sker gennem tricarboxylsyrecyklussen med CO_2-udskillelse som den primære eliminationsvej.

Elimination

CO_2-udskillelse er den primære eliminationsvej for dimethylfumarat og redegør for 60 % af dosis. Renal og fækal elimination er sekundære eliminationsveje og står for en udskillelse af henholdsvist 15,5 % og 0,9 % af dosis.

Den terminale halveringstid af monomethylfumarat er kort (cirka 1 time), og der er ingen cirkulerende monomethylfumarat til stede efter 24 timer hos flertallet af individerne. Dimethylfumarat eller monomethylfumarat akkumuleres ikke ved administration af flere doser dimethylfumarat som del at det terapeutiske regime.

Linearitet

Dimethylfumarateksponeringen stiger tilnærmelsesvist proportionalt med dosis (enkeltdoser og flere doser) i det undersøgte dosisinterval mellem 120 mg til 360 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

På basis af resultaterne i variansanalysen (ANOVA) er kropsvægt hovedkovariansen for eksponering (C_{max} og AUC) hos patienter med RRMS, men den havde ingen indflydelse på sikkerheden og virkningen i de kliniske studier.

Køn og alder havde ikke nogen klinisk signifikant virkning på dimethylfumarats farmakokinetik. Farmakokinetikken hos patienter fra og med 65 år er ikke blevet undersøgt.

Nyreinsufficiens

Da nyrerne er en sekundær eliminationsvej for dimethylfumarat og står for under 16 % af den administrerede dosis, blev der ikke foretaget nogen evaluering af farmakokinetikken hos individer med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Idet dimethylfumarat og monomethylfumarat metaboliseres ved hjælp af esteraser uden involvering af CYP450-systemet, blev farmakokinetikken hos individer med leverinsufficiens ikke evalueret.

Pædiatrisk population

Dimethylfumarats farmakokinetiske profil ved en dosis på 240 mg to gange dagligt blev evalueret i et lille, åbent, ikke kontrolleret studie med patienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (n=21). Tecfideras farmakokinetik hos disse unge patienter svarede til den, der tidligere var set hos voksne patienter (C_{max}: 2,00±1,29 mg/l; AUC_{0-12t}: 3,62±1,16 timer mg/l, hvilket svarer til en samlet daglig AUC på 7,24 timer mg/l).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bivirkningerne beskrevet i punkterne om toksikologi og reproduktionstoksicitet herunder er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer.

Genotoksicitet

Dimethylfumarat og monomethylfumarat var negative i primærcellen i *in vitro*-analyser (Ames, kromosomafvigelse i pattedyrceller). Dimethylfumarat var negativ i *in vivo*-mikronukleusanalysen hos rotter.

Karcinogenese

Der blev udført karcinogenicitetsstudier med dimethylfumarat i op til 2 år på mus og rotter. Dimethylfumarat blev administreret oralt i 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 rotter.

Hos mus var hyppigheden af renalt tubulært karcinom øget ved 75 mg/kg/dag, svarende til eksponeringen (AUC) ved den anbefalede humane dosis. Hos rotter var hyppigheden af renalt tubulært karcinom og testikulært Leydig-celleadenom øget ved 100 mg/kg/dag, en omtrent 2 gange højere eksponering end ved den anbefalede humane dosis. Relevansen af disse fund for risikoen hos mennesker kendes ikke.

Hyppigheden af planocellulært papillom og karcinom i den ikke-glandulære mave (den forreste del af maven) steg hos mus ved en eksponering, der svarede til den anbefalede humane dosis, og hos rotter ved en eksponering, der svarede til under den anbefalede humane dosis (baseret på AUC). Den forreste del af maven hos gnavere findes ikke tilsvarende hos mennesker.

Toksikologi

Non-kliniske studier hos gnavere, kaniner og aber blev udført med en opløsning af dimethylfumarat (dimethylfumarat i 0,8 % hypromellose) administreret oralt med en sonde. Det kroniske toksicitetsstudie hos hunde blev udført med oral administration af dimethylfumarat-kapslen.

Der blev observeret nyreforandringer efter gentagen oral administration af dimethylfumarat hos mus, rotter, hunde og aber. Renal tubulær epitelregeneration, som er tegn på skader, blev observeret hos alle arter. Renal tubulær hyperplasi blev observeret hos rotter med livstidsdosering (2-års studie). Hos hunde, der fik daglige orale doser af dimethylfumarat gennem 11 måneder, blev den beregnede margin for kortikal atrofi observeret ved 3 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Hos aber, der fik daglige orale doser af dimethylfumarat gennem 12 måneder, blev enkeltcelle-nekrose observeret ved 2 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Interstitiel fibrose og kortikal atrofi blev observeret ved 6 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Relevansen af disse fund kendes ikke hos mennesker.

I testis blev der observeret degeneration af det seminiferøse epitel hos rotter og hunde. Fundene blev observeret hos rotter ved omtrent den anbefalede dosis og hos hunde ved 3 gange den anbefalede dosis (baseret på AUC). Relevansen af disse fund kendes ikke hos mennesker.

Fundene i den forreste del af maven hos mus og rotter bestod af pladeepitel-hyperplasi og hyperkeratose, inflammation, og planocellulært papillom og karcinom i studier af 3 måneders varighed eller længere. Den forreste del af maven hos mus og rotter findes ikke tilsvarende hos mennesker.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Oral administration af dimethylfumarat til hanrotter i doser på 75, 250 og 375 mg/kg/dag før og under parring havde ingen virkning på hannernes fertilitet op til den højeste testede dosis (mindst 2 gange den anbefalede dosis baseret på AUC). Oral administration af dimethylfumarat til hunrotter i doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag før og under parring og fortsat til den 7. gestationsdag, inducerede en reduktion i antallet af østrusstadier efter 14 dage og øgede antallet af dyr med forlænget diøstrus ved den højeste testede dosis (11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC). Disse forandringer påvirkede dog ikke fertiliteten eller antallet af producerede levedygtige fostre.

Det er vist, at dimethylfumarat passerer placentamembranen ind i føtalt blod hos rotter og kaniner med ratio af føtal:maternel plasmakoncentration på henholdsvist 0,48-0,64 og 0,1. Der blev ikke observereret misdannelser ved nogen dosis af dimethylfumarat hos rotter eller kaniner. Oral administration af dimethylfumarat i doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til drægtige rotter under organogenesen resulterede i negative virkninger hos moderdyret ved 4 gange den anbefalede dosis baseret på AUC samt lav fostervægt og forsinket ossifikation (metatarsal og posterior ekstremitet falanks) ved 11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Den lavere fostervægt og den forsinkede ossifikation blev betragtet som værende sekundært til maternel toksicitet (reduceret kropsvægt og fødeindtagelse).

Oral administration af dimethylfumarat i doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag til drægtige kaniner under organogenesen havde ingen virkning på den embryo-føtale udvikling, men resulterede i reduceret maternel kropsvægt ved 7 gange den anbefalede dosis og øgede antallet af aborter ved 16 gange den anbefalede dosis - baseret på AUC.

Oral administration af dimethylfumarat ved doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til rotter under drægtighed og laktation resulterede i lavere kropsvægt hos F1-afkommet og forsinket kønsmodning hos F1-hanner ved 11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Der var ingen virkning på fertiliteten hos F1-afkommet. Den lavere kropsvægt hos afkommet blev betragtet som værende sekundær til maternel toksicitet.

Toksicitet hos juvenile dyr

To toksicitetsstudier med juvenile rotter med daglig oral administration af dimethylfumarat fra postnataldag (PND) 28 til og med PND 90-93 (svarende til en ca. alder på 3 år og derover hos mennesker) viste tilsvarende målorgantoksiciteter i nyren og formaven som de, der er observeret hos voksne dyr. I det første studie påvirkede dimethylfumarat ikke udvikling, neuroadfærd eller hanlig og hunlig fertilitet op til den højeste dosis på 140 mg/kg/dag (ca. 4,6 gange den anbefalede dosis hos mennesker baseret på begrænsede AUC-data hos pædiatriske patienter). Der blev ligeledes ikke observeret virkninger på hanlige reproduktionsorganer og tilhørende organer op til den højeste

dimethylfumarat-dosis på 375 mg/kg/dag i det andet studie med juvenile hanrotter (ca. 15 gange det formodede AUC ved den anbefalede pædiatriske dosis). Der sås dog nedsat knoglemineralindhold og -tæthed i femur og lændehvirvler hos juvenile hanrotter. Der blev endvidere observeret ændringer i knogledensitometri hos juvenile rotter efter oral administration af diroximelfumarat, en anden fumarsyreester, der metaboliseres til den samme aktive metabolit monomethylfumarat *in vivo*. NOAEL-værdien for densitometriændringerne hos juvenile rotter er ca. 1,5 gange den formodede AUC ved den anbefalede pædiatriske dosis. En sammenhæng mellem knoglevirkningerne og lavere kropsvægt er mulig, men det kan ikke udelukkes, at der er tale om en direkte virkning. De knoglerelaterede fund har begrænset relevans for voksne patienter. Relevansen for pædiatriske patienter kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold (syreresistente mikrotabletter)

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Talcum
Silica, kolloid, vandfri
Magnesiumstearat
Triethylcitrat
Methacrylsyre-methylmethacrylat copolymer (1:1)
Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %
Simeticon
Natriumlaurilsulfat
Polysorbat 80

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)
Gul jernoxid (E172)

Kapselprægning (sort blæk)

Shellac
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

120 mg enterokapsler, hårde
14 enterokapsler, hårde, i PVC/PE/PVDC-PVC-aluminiumsblisterpakninger.

240 mg enterokapsler, hårde
56 eller 168 enterokapsler, hårde, i PVC/PE/PVDC-PVC-aluminiumsblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. januar 2014
Dato for seneste fornyelse: 15. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg hårde enterokapsler
dimethylfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård enterokapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral brug

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/837/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tecfidera 120 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

VARMEFORSEGLET BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg hårde enterokapsler
dimethylfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Morgen
Aften
Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

Sol som symbol
Måne som symbol

14 hårde enterokapsler
Oral brug
Hver hårde enterokapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.
Læs indlægssedlen inden brug.
Opbevares utilgængeligt for børn.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg hårde enterokapsler
dimethylfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård enterokapsel indeholder 240 mg dimethylfumarat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 hårde enterokapsler
168 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral brug

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tecfidera 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

VARMEFORSEGLET BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg hårde enterokapsler
dimethylfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Morgen
Aften
Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

Sol som symbol
Måne som symbol

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tecfidera 120 mg enterokapsler, hårde
Tecfidera 240 mg enterokapsler, hårde
dimethylfumarat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tecfidera
3. Sådan skal du tage Tecfidera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Tecfidera er

Tecfidera er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof **dimethylfumarat**.

Hvad Tecfidera anvendes til

Tecfidera anvendes til behandling af attakvis remitterende multipel sklerose (MS) hos patienter i alderen 13 år og derover.

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS), herunder hjernen og rygmarven. Attakvis remitterende MS er kendetegnet ved gentagne attakker (tilbagefald) af symptomer fra nervesystemet. Symptomerne varierer fra patient til patient, men omfatter typisk gangbesvær, balanceproblemer og synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn eller dobbeltsyn). Disse symptomer kan forsvinde helt, når tilbagefaldet er overstået, men nogle gener kan vare ved.

Sådan virker Tecfidera

Tecfidera lader til at virke ved at forhindre kroppens forsvarssystem i at skade din hjerne og rygmarv. Dette kan også hjælpe med til at forsinke fremtidig forværring af MS.

2. Det du skal vide, før du begynder at tage Tecfidera

Tag ikke Tecfidera

- **hvis du er allergisk over for dimethylfumarat** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tecfidera (angivet i punkt 6).
- **hvis der er formodning om, at du lider af en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), eller hvis PML er blevet bekræftet.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Tecfidera kan påvirke **antallet af hvide blodlegemer**, dine **nyrer** og din **lever**. Inden du starter med at tage Tecfidera, vil din læge tage en blodprøve og bestemme antallet af hvide blodlegemer i dit blod samt kontrollere, at dine nyrer og din lever fungerer korrekt. Din læge vil tage disse blodprøver regelmæssigt under behandlingen. Hvis antallet af dine hvide blodlegemer falder under behandlingen, vil din læge muligvis overveje yderligere tests eller afbryde behandlingen.

Kontakt lægen, før du tager Tecfidera, hvis du har:
- en alvorlig **nyresygdom**
- en alvorlig **leversygdom**
- en sygdom i **maven** eller **tarmsystemet**
- en alvorlig **infektion** (såsom lungebetændelse)

Herpes zoster (helvedesild) kan forekomme ved behandling med Tecfidera. I visse tilfælde er der forekommet alvorlige komplikationer. **Du skal omgående informere lægen,** hvis du har mistanke om, at du har symptomer på helvedesild.

Hvis du mener, at din MS bliver værre (f.eks. svaghed eller synsændringer), eller hvis du bemærker nye symptomer, skal du straks tale med din læge, da dette kan være symptomer på en sjælden hjerneinfektion kaldet PML. PML er en alvorlig lidelse, der kan resultere i svær invaliditet eller død.

En sjælden, men alvorlig nyresygdom kaldet Fanconis syndrom er blevet indberettet med et lægemiddel indeholdende dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere anvendt til behandling af psoriasis (en hudsygdom). Hvis du bemærker, at du tisser mere, er mere tørstig og drikker mere end normalt, at dine muskler virker svagere, du brækker en knogle eller blot har ømhed og smerter, skal du kontakte lægen hurtigst muligt, så det kan blive undersøgt nærmere.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 10 år, da der ikke foreligger nogen data for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tecfidera

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Oplys især, hvis du tager følgende:
- lægemidler, der indeholder **fumarsyreestere** (fumarater), som anvendes til behandling af psoriasis;
- **lægemidler, der påvirker kroppens immunsystem,** herunder **kemoterapi, immunundertrykkende lægemidler** eller **andre lægemidler, der anvendes til behandling af MS**;
- **lægemidler, der påvirker nyrerne, herunder nogle antibiotika** (til behandling af infektioner), **vanddrivende lægemidler** (*diuretika*), **visse typer smertestillende lægemidler** (såsom ibuprofen og andre lignende lægemidler mod gigt og lægemidler, som købes uden recept) og lægemidler, der indeholder **lithium**;
- vaccination med visse typer vacciner (*levende, svækkede vacciner*) under behandling med Tecfidera kan forårsage, at du får en infektion, og skal derfor undgås. Din læge vil rådgive dig

om, hvorvidt andre typer vacciner (*ikke-levende vacciner*) skal gives.

Brug af Tecfidera sammen med alkohol

Indtagelse af mere end en lille mængde (mere end 50 ml) stærk alkohol (mere end 30 volumen%; f.eks. spiritus) skal undgås den første time efter indtagelse af Tecfidera, da alkohol kan interagere med dette lægemiddel. Dette kan medføre irritation i maven, især hos personer der allerede har tilbøjelighed til dette.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Der er begrænset information om virkningen af dette lægemiddel på det ufødte barn, hvis det bruges under graviditeten. Tag ikke Tecfidera, hvis du er gravid, medmindre du har drøftet det med din læge, og dette lægemiddel er klart nødvendigt for dig.

Amning

Det vides ikke, om det aktive stof i Tecfidera udskilles i modermælk. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller med at tage Tecfidera. Denne overvejelse vil afveje fordelen for dit barn ved at amme og fordelen for dig ved behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Tecfidera påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Tecfidera indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Tecfidera

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Startdosis: 120 mg to gange dagligt.
Tag denne startdosis de første 7 dage og tag derefter den normale dosis.

Normal dosis: 240 mg to gange dagligt.

Tecfidera er til oral brug.

Hver enterokapsel skal sluges hel med lidt vand. Kapslen må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges, idet dette kan øge hyppigheden af nogle af bivirkningerne.

Tag Tecfidera sammen med mad – det kan hjælpe med at reducere nogle af de meget almindelige bivirkninger (angivet i punkt 4).

Hvis du har taget for meget Tecfidera

Kontakt omgående din læge, hvis du har taget for mange kapsler. Du kan opleve bivirkninger, som ligner dem, der beskrives herunder i punkt 4.

Hvis du har glemt at tage Tecfidera

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Du kan tage den glemte dosis, hvis du lader mindst 4 timer gå mellem hver dosis, eller skal du vente til næste planlagte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Tecfidera kan sænke antallet af lymfocytter (en type hvide blodlegemer). Har du et lavt antal hvide blodlegemer, kan det øge din risiko for infektion, herunder risikoen for en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan resultere i svær invaliditet eller død. PML er forekommet efter 1 til 5 års behandling, og din læge bør derfor fortsætte med at overvåge dine hvide blodlegemer under hele din behandling, og du skal være opmærksom på eventuelle symptomer på PML som beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være højere, hvis du tidligere har taget et lægemiddel, der forringer funktionaliteten af din krops immunsystem.

Symptomerne på PML kan ligne et MS-attak. Symptomer kan inkludere ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsændringer, ændret tankegang eller hukommelse, forvirring eller personlighedsændringer eller tale- og kommunikationsvanskeligheder, der varer længere end nogle dage. Hvis du mener, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer under behandlingen med Tecfidera, er det derfor meget vigtigt, at du taler med din læge så hurtigt som muligt. Du skal også tale med din partner eller omsorgspersoner og fortælle dem om din behandling. Der kan opstå symptomer, som du ikke selv er opmærksom på.

→ **Ring straks til din læge, hvis du får nogle af disse symptomer**

Svære overfølsomhedsreaktioner

Hyppigheden af svære overfølsomhedsreaktioner kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (ikke kendt). Rødme i ansigtet eller på kroppen er en meget almindelig bivirkning. Hvis rødmen ledsages af et rødt udslæt eller nældefeber, **og** du samtidig får et eller flere af følgende symptomer:

- hævelse af ansigt, læber, mund eller tunge *(angioødem)*
- hivende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed *(dypnø, hypoksi)*
- svimmelhed eller bevidstløshed *(hypotension)*

kan dette dog være tegn på en svær overfølsomhedsreaktion *(anafylaksi)*.

→ **Stop med at tage Tecfidera, og ring omgående til en læge**

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- rødme i ansigtet eller på kroppen med en varm, eventuel meget varm, brændende fornemmelse eller kløe (*blussen*)
- løs afføring *(diaré)*
- kvalme
- mavesmerter eller mavekramper

→ **Hvis du tager lægemidlet sammen med mad**, kan det hjælpe med at reducere ovennævnte bivirkninger

Stoffer, der kaldes ketoner, som kroppen producerer naturligt, er meget almindelige i urinanalyser under Tecfidera-behandling.

Tal med lægen om, hvordan disse bivirkninger skal håndteres. Lægen sætter muligvis din dosis ned. Sæt ikke dosis ned, medmindre din læge beder dig om det.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- tarmirritation
- opkastning
- dårlig fordøjelse
- irritation i slimhinden i mave-tarm-kanalen (*mavekatar*)
- gener i mave og tarm
- brændende fornemmelse
- hedeture, varm fornemmelse
- hudkløe
- udslæt
- lyserøde eller røde pletter på huden
- hårtab (*alopeci*)

Bivirkninger, som kan påvises i blod- eller urinprøver
- lavt antal hvide blodlegemer i blodet. Nedsat antal hvide blodlegemer kan betyde, at din krop er dårligere i stand til at bekæmpe en infektion. Såfremt du får en alvorlig infektion (eksempelvis lungebetændelse), skal du straks kontakte din læge.
- protein i urinen
- forhøjet niveau af leverenzymer (ALAT, ASAT) i blodet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- allergiske reaktioner (*overfølsomhed*)
- nedsat antal blodplader

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- leverbetændelse og forhøjede niveauer af leverenzymer (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- herpes zoster (helvedesild) med symptomer såsom blærer, brændende, kløende eller smertende hud, typisk på den ene side af overkroppen eller ansigtet og andre symptomer såsom feber og svaghed i de tidlige stadier af infektionen, efterfulgt af følelsesløshed, kløe elle røde plamager med svære smerter
- løbende næse (*rinorré*)

Børn (i alderen 13 år og derover) og unge
Ovennævnte bivirkninger gælder også for børn og unge.
En række bivirkninger blev indberettet hyppigere hos børn og unge end hos voksne, f.eks. hovedpine, mavesmerter eller -kramper, opkastning, ondt i halsen, hoste og menstruationssmerter.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tecfidera indeholder:

Aktivt stof: dimethylfumarat.
Tecfidera 120 mg: Hver enterokapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.
Tecfidera 240 mg: Hver enterokapsel indeholder 240 mg dimethylfumarat.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, talcum, silica, kolloid, vandfri, magnesiumstearat, triethylcitrat, methacrylsyre-methylmethacrylat copolymer (1:1), methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispension 30 %, simeticon, natriumlaurilsulfat, polysorbat 80, gelatine, titandioxid (E171), brilliant blue FCF (E133), gul jernoxid (E172), shellac, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Tecfidera 120 mg hårde enterokapsler er grønne og hvide og præget med 'BG-12 120 mg'. De kan fås i pakker med 14 kapsler.

Tecfidera 240 mg hårde enterokapsler er grønne og præget med 'BG-12 240 mg'. De kan fås i pakker med 56 eller 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Fremstiller

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danmark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu