

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, hårde.

Tecfidera 240 mg enterokapsler, hårde.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tecfidera 120 mg kapsel

Hver kapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.

Tecfidera 240 mg kapsel

Hver kapsel indeholder 240 mg dimethylfumarat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård enterokapsel

Tecfidera 120 mg kapsel

Grøn og hvid, hård enterokapsel præget med 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240 mg kapsel

Grøn, hård enterokapsel præget med 'BG-12 240 mg'.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tecfidera er indiceret til behandling af voksne patienter med relapsing-remitterende multipel sklerose (se pkt. 5.1 for vigtig information om, hos hvilke patienter der er konstateret effekt).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Startdosis er 120 mg to gange dagligt. Efter 7 dage øges dosis til den anbefalede dosis på 240 mg to gange dagligt.

En midlertidig dosisreduktion til 120 mg to gange dagligt kan reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger. Den anbefalede dosis 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).

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 virkningsmekanisme 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

Tecfideras sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 10-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at bruge Tecfidera til børn under 10 år på indikationen relapsing-remitterende multipel sklerose.

Administration

Til oral brug.

Kapslen eller dens indhold må ikke knuses, deles, opløses, suttes eller tygges, da mikrotabletternes syreresistente overtræk forebygger gastrointestinal irritation.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blodprøver/laboratorietests

Der er set ændringer i laboratorieværdier på nyreparametre i kliniske forsøg hos patienter behandlet med Tecfidera (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.

Lægemedelinduceret leverskade, herunder forhøjede leverenzymmer (≥ 3 øvre normalgrænse, *upper limit of normal*, ULN) og forhøjede niveauer af totalt bilirubin (≥ 2 ULN), kan forekomme som følge af behandling med Tecfidera. Dette kan opstå umiddelbart, efter adskillige uger eller efter længere tid. Det er observeret, at de uønskede hændelser 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.

Patienter behandlet med Tecfidera kan udvikle svær, langvarig lymfopeni (se pkt. 4.8). Tecfidera er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocytaltal, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Inden behandling med Tecfidera bør der foretages en aktuel komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter. Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, skal der foretages en grundig evaluering af mulige årsager, før behandlingen med Tecfidera indledes.

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

Afbrydelse af behandlingen med Tecfidera bør overvejes hos patienter med lymfocytaltal $<0,5 \times 10^9/l$ i mere end 6 måneder. Forholdet mellem fordele og risici ved behandlingen bør afvejes og drøftes med patienten i relation til andre tilgængelige behandlingsmuligheder. Kliniske faktorer samt evaluering af eventuelle laboratorie- og diagnostiske billedundersøgelser kan inkluderes som en del af denne overvejelse. Hvis behandlingen fortsættes på trods af et vedvarende lymfocytaltal $<0,5 \times 10^9/l$, anbefales nøjere overvågning (se også underafsnittet om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)). Lymfocytaltallet skal følges indtil normalisering. Efter normalisering, og hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder, skal beslutningen om at genstarte behandlingen med Tecfidera efter behandlingsafbrydelse baseres på et klinisk skøn.

Benefit/risk skal vurderes for patienter med lymfocytaltal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og $<0,8 \times 10^9/l$ i mere end 6 måneder.

MR-billeddiagnostik

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 observeret PML med Tecfidera og andre præparater, der indeholder fumarater, hos patienter med moderat til svær, langvarig lymfopeni. PML er en opportunistisk infektion forårsaget af John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. PML kan kun opstå, hvis patienten har JCV-infektion. Såfremt der foretages en JCV-test, skal man være opmærksom på, at det ikke er blevet undersøgt, om lymfopeni har indflydelse på nøjagtigheden af en JCV-antistoftest hos patienter behandlet med Tecfidera. Det skal også bemærkes, at en test, der er negativ for JCV-antistoffer (ved normale lymfocytaltal), ikke udelukker muligheden for efterfølgende JCV-infektion.

Ved det første tegn eller symptom, der tyder på PML, seponeres Tecfidera, og der udføres passende diagnostiske evalueringer. Symptomer på PML kan ligne et MS-angreb. 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.

Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende præparater

Der er ikke udført studier, som evaluerer Tecfideras effektivitet og sikkerhed hos patienter, der er skiftet fra andre sygdomsmodificerende behandlinger til Tecfidera. Det er ukendt, om tidligere immunsuppressiv behandling kan have indflydelse på udviklingen af PML hos patienter behandlet med Tecfidera. Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling til Tecfidera, skal den anden terapi 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).

Behandling med Tecfidera kan generelt indledes umiddelbart efter seponering af interferon eller glatirameracetat.

Alvorlig nyre- og 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 Tecfidera 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 af 2.560 patienter behandlet med Tecfidera alvorlig rødme, der formodentlig var overfølsomheds- eller anafylaktoide reaktioner. Tilfældene 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).

Anafylaktiske reaktioner

Tilfælde med anafylaksi/ anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret efter administration af Tecfidera hos patienter efter markedsføringen. 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 III-studier var forekomsten af infektioner (60% mod 58%) og alvorlige infektioner (2% mod 2%) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis Tecfidera og placebo. Der var ingen øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter med lymfocytaltal $<0,8 \times 10^9 / l$ eller $<0,5 \times 10^9 / l$. Under behandling med Tecfidera i placebokontrollerede forsøg hos patienter med multipel sklerose (MS) faldt lymfocytaltallet med i gennemsnit omkring 30% fra *baseline* over et år for derefter at stabilisere sig (se pkt. 4.8). Gennemsnitligt lymfocytaltal forblev inden for normalværdierne. Lymfocytaltal $<0,5 \times 10^9 / l$ blev observeret hos <1 % af patienterne i placebogruppen og hos 6 % af patienterne i Tecfidera-gruppen. I kliniske studier (både kontrollerede og ikke kontrollerede) havde 9 % af patienterne et lymfocytaltal på $\geq 0,5 \times 10^9 / l$ og $<0,8 \times 10^9 / l$ i mindst 6 måneder. 2 % af patienterne lymfocytaltal $<0,5 \times 10^9 / l$ i mindst seks måneder. Hos disse patienter forblev de fleste af lymfocytællingerne $<0,5 \times 10^9 / l$ under fortsat behandling.

Hvis behandling fortsættes hos patienter med moderat til svær, langvarig lymfopeni kan risikoen for en opportunistisk infektion, herunder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), ikke udelukkes (se underafsnittet om PML ovenfor for yderligere oplysninger).

Såfremt en patient udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at seponere Tecfidera, og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter, der får Tecfidera, skal informeres om at rapportere symptomer på infektion til en læge. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling med Tecfidera, før infektionen eller infektionerne er overstået.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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 attacker ikke forbundet med en klinisk relevant stigning i infektioner.

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 relapsing-remitterende multipel sklerose som fik 240 mg Tecfidera to gange dagligt i mindst 6 måneder (n=38) eller ikke-pegylet interferon i mindst 3 måneder (n=33) sås et sammenligneligt immunrespons (defineret som en \geq fordobling af titer fra før til efter vaccinationen) over for tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugeret meningokok C polysaccharid-vaccine (neoantigen). Immunresponsen 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 \geq firedobling af antigen-titer over for de tre vacciner, blev opnået hos færre personer i begge behandlingsgrupper. Der sås små numeriske forskelle i responsen over for tetanustoksoid og pneumokok serotype 3-polysaccharid i ikke-pegylet interferons favør.

Der foreligger ingen kliniske data om effekt 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.

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 med andre lægemidler i *in vitro*-studier af CYP-hæmning og -induktion, et p-glykoprotein-studie eller studier af dimethylfumarats og monomethylfumarats proteinbinding (en primær metabolit af 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 relapsing-remitterende MS. 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, NSAID og lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri) hos patienter, der tager Tecfidera (se pkt. 4.8).

Indtagelse af moderate mængder alkohol øgede ikke eksponeringen for Tecfidera og var ikke forbundet med flere bivirkninger. Indtagelse af store mængder ufortyndede stærke alkoholiske drikke (mere end 30 volumen-% alkohol) kan medføre en øget opløsningshastighed af Tecfidera og kan derfor øge hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger.

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 er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af dimethylfumarat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Tecfidera bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.5). 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 Tecfidera på fertiliteten hos mennesker. Data fra prækliniske 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

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) hos patienter behandlet med Tecfidera var rødme og gastrointestinale gener (dvs. diaré, kvalme, abdominalsmerter, smerter i den øverste del af abdomen). 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. De hyppigst rapporterede bivirkninger, som førte til seponering ($>1\%$) hos patienter behandlet med Tecfidera, var rødme (3%) og gastrointestinale lidelser (4%).

I placebokontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier har i alt 2.468 patienter fået Tecfidera, og de er blevet fulgt i en periode på op til 4 år med en total eksponering, der svarer til 3.588 personår. Cirka 1.056 patienter har fået behandling med Tecfidera i mere end 2 år. Erfaringen fra ikke-kontrollerede kliniske forsøg svarer til erfaringen fra de placebokontrollerede kliniske forsøg.

Resumé af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere hos patienter behandlet med Tecfidera end hos patienter behandlet med placebo, angives i tabellen nedenfor. Disse data er udledt fra 2 pivotale, placebo-kontrollerede, dobbeltblinde kliniske fase 3-forsøg med i alt 1.529 patienter behandlet med Tecfidera i op til 24 måneder med en total eksponering på 2.371 personår (se pkt. 5.1).

Hyppighederne, som beskrives i tabellen nedenfor, er baseret på 769 patienter behandlet med Tecfidera 240 mg to gange dagligt og 771 patienter behandlet med placebo.

Bivirkningerne angives med MedDRA-foretrukne termer i henhold til MedDRA-systemorganklassen. Forekomsten af bivirkninger herunder udtrykkes i henhold til følgende kategorier:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)
- Sjælden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)
- 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) ¹	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Lymfopeni	Almindelig
	Leukopeni	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
	Anafylaksi ¹	Ikke kendt
	Dyspnø ¹	Ikke kendt
	Hypoksi ¹	Ikke kendt
	Hypotension ¹	Ikke kendt
	Angioødem ¹	Ikke kendt
Nervesystemet	Brændende fornemmelse	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødme (<i>flushing</i>)	Meget almindelig
	Hedestigning	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diaré	Meget almindelig
	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
	Lægemedelinduceret leverskade ¹	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Pruritus	Almindelig
	Udslæt	Almindelig
	Erytem	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

¹Bivirkninger kun fra erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Rødme (flushing)

I de placebo-kontrollerede studier var hyppigheden af rødme (34% *versus* 4%) og hede stigning (7% *versus* 2%) højere hos patienter behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo. Rødme beskrives sædvanligvis som rødme eller hede stigning, 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).

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. Gastrointestinale gener er tilbøjelige til at begynde tidligt i behandlingen (primært den første måned) og kan hos patienter, som oplever gastrointestinale gener, optræde med mellemrum under hele behandlingen. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede gastrointestinale gener, var de lette til moderate. Fire procent (4%) af patienterne behandlet med Tecfidera afbrød behandlingen pga. gastrointestinale hændelser. Alvorlige gastrointestinale hændelser, herunder gastroenteritis og gastritis, blev set hos 1% af patienterne behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2).

Leverfunktion

Der blev observeret forhøjede leveraminotransferaser i placebokontrollerede studier. Størstedelen af de patienter, der oplevede en stigning, havde leveraminotransferaser, som lå under 3 gange den øvre normalgrænse (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 og placebo. Forhøjede aminotransferaser ≥ 3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin >2 gange ULN blev ikke observeret i placebokontrollerede studier.

Forhøjede leverenzymmer 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.

Nyrer

I placebokontrollerede studier var hyppigheden af proteinuri højere hos patienter behandlet med Tecfidera (9%) sammenlignet med placebo (7%). Den totale hyppighed af bivirkninger i nyrer og urinveje var sammenlignelig for Tecfidera- og placebobehandlede patienter. Der blev ikke rapporteret om alvorligt nyresvigt. I urinalyserne var procentdelen af patienter med proteinværdier på 1+ eller højere sammenlignelig for Tecfidera- (43%) og placebobehandlede patienter (40%). Typisk var laboratorieobservationerne af proteinuri ikke progressive. I sammenligning med placebobehandlede patienter observeredes det, at den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) steg hos patienter behandlet med Tecfidera, herunder de patienter, der oplevede 2 på hinanden følgende tilfælde af proteinuri ($\geq 1+$).

Hæmatologi

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

Hyppigheden af infektioner (58% *versus* 60%) og alvorlige infektioner (2% *versus* 2%) var sammenlignelig hos patienter behandlet med placebo og Tecfidera. Der blev ikke observeret en øget hyppighed af infektioner og alvorlige infektioner hos patienter med lymfocytaltal $<0,8 \times 10^9/l$ eller $<0,5 \times 10^9/l$. PML er opstået i forbindelse med moderat til svær, langvarig lymfopeni (se pkt. 4.4). Der blev set en forbigående stigning i middel-eosinofiltallene i løbet af behandlingens første 2 måneder.

Laboratorieabnormiteter

I de placebo-kontrollerede 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 forsøg.

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

Pædiatrisk population

Tecfideras sikkerhed hos pædiatriske patienter under 18 år med multipel sklerose er endnu ikke klarlagt. I et lille 24 ugers åbent, ikke kontrolleret studie med pædiatriske patienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (120 mg to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i resten af behandlingsperioden; sikkerhedspopulation, n=22) syntes sikkerhedsprofilen at svare til den, der sås hos 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. Læger og sundhedspersonale 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 bivirkningsprofil 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: Andre lægemidler med virkning på centralnervesystemet, ATC-kode: N07XX09

Virkningsmekanisme

Den mekanisme, hvormed dimethylfumarat udøver en terapeutisk effekt ved multipel sklerose, er ikke til fulde klarlagt. Prækliniske 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 prækliniske og kliniske studier udviste Tecfidera antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber. I prækliniske 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 faldt middel-lymfocytallet i gennemsnit med cirka 30% i forhold til *baseline*-værdien i løbet af det første år med Tecfiderabehandling med et efterfølgende plateau.

Virkninger på hjerte-karsystemet

I et QTc-studie havde enkeltdoser på 240 mg eller 360 mg Tecfidera havde ikke nogen virkning på QTc-intervallet sammenlignet med placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført to 2-års randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier [studie 1 (DEFINE) med 1.234 patienter og studie 2 (CONFIRM) med 1.417 patienter] med patienter med relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS). Patienter med progressiv multipel sklerose deltog ikke i disse studier. Virkningen (se tabellen nedenfor) 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 attack i året inden randomiseringen, eller som inden for 6 uger før randomiseringen fik foretaget en MR-scanning, der viste mindst en gadolinium-forstærket (Gd+) læsion. Studie 2 inkluderede glatirameracetat som undersøgelsesblindet (dvs. at den studieansvarlige læge/investigatoren, der vurderede responsen på studiebehandlingen, var blindet) referencekomparator.

I studie 1 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 angreb 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 studie 2 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 angreb 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 observeredes der hos patienter behandlet med Tecfidera en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion i det primære endepunkt i studie 1 - antal patienter med angreb efter 2 år - og i det primære endepunkt i studie 2 - årlig angrebsrate efter 2 år.

Den årlige attackrate for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i studie 2, svarende til en reduktion på 29% (p=0,013), hvilket er i overensstemmelse med de godkendte registreringsstudier.

	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 attackrate	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 attacker	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)
Andel med 12-ugers bekræftet handikapprogession	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 invaliditetsprogession	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)

^aAlle analyser af kliniske endepunkter var *intent-to-treat*; ^bMR-kohorte anvendt ved MR-analyser
*P-værdi < 0,05; **P-værdi < 0,01; ***P-værdi < 0,0001; #ikke statistisk signifikant

Effekt hos patienter med høj sygdomsaktivitet:

Der blev observeret en konsistent behandlingseffekt på attacker 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 attacker 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 attack i det forudgående år, mens de var i behandling, og mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kranial MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller patienter, der har haft en uændret eller øget attackrate i det forudgående år sammenlignet med de foregående 2 år (n = 177 i DEFINE, n = 141 i CONFIRM).

Pædiatrisk population

Tecfidera blev evalueret i et prospektivt, åbent, ikke kontrolleret studie med 22 pædiatriske patienter i alderen 13 til 17 år (4 patienter \leq 14 år) med RRMS. Patienterne fik 120 mg Tecfidera to gange dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i 24 uger. Medianantallet af nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2-læsioner ændrede sig fra 2 i evalueringsperioden på 8 uger forud for behandlingen til 0 de sidste 8 uger af behandlingsperioden (medianændring -2, n=16). Disse data skal betragtes med forsigtighed under hensyntagen til begrænsningerne i studiets design (ingen kontrolgruppe og sammenligning af før med efter dosering) (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt administreret Tecfidera (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 den totale (AUC) 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 Tecfidera 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 enkelt-dosis-studie med 240 mg ¹⁴C-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 CO₂-udskillelse som den primære eliminationsvej.

Elimination

CO₂-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 henholdsvis 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. Moderstoffet eller monomethylfumarat akkumuleres ikke ved administration af flere doser dimethylfumarat som del af det terapeutiske regime.

Linearitet/non-linearitet

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På basis af resultaterne i variansanalysen (ANOVA) er kropsvægt hovedkovariansen for eksponering (C_{max} og AUC) hos patienter med relapsing-remitterende multipel sklerose (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.

Pædiatrisk population

Tecfideras 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).

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 CYP-systemet, blev farmakokinetikken hos individer med leverinsufficiens ikke evalueret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bivirkningerne beskrevet i punkterne om toksikologi og reproduktionstoksicitet herunder er ikke

observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human-terapeutiske doser.

Mutagenese

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 af 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 musene 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 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

Prækliniske studier hos gnavere, kaniner og aber blev udført med en opløsning af dimethylfumarat (dimethylfumarat i 0,8% hypromellose) administreret oralt med en sonde. Langtidskroniske studiet 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.

Reproduktionstoksicitet

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 henholdsvis 0,48-0,64 og 0,1. Der blev ikke observeret 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Syreresistente mikrotabletter

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

Kapselskal

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

Kapselprægning (sort blæk)

Shellac
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

120 mg hårde enterokapsler: 4 år

240 mg hårde enterokapsler: 4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

120 mg kapsler: 14 kapsler i PVC/PE/PVDC-PVC aluminium blisterpakninger.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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. ETIKETERING

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 kapsel 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 °C
Opbevares i den originale emballage 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 Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/837/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION 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

VARMEFØRSEGLET BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg hårde enterokapsler
Dimethylfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Idec Ltd

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 °C

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

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 kapsel 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 °C
Opbevares i den originale emballage 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 Idec Ltd,
Innovation House, 70 Norden Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION 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

VARMEFØRSEGLET BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg hårde enterokapsler
Dimethylfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biogen Idec Ltd

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 fumarate

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 medicinen 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 her. Se punkt 4.

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 medicin, der indeholder det aktive stof **dimethylfumarat**.

Hvad Tecfidera anvendes til

Tecfidera anvendes til behandling af attackvis remitterende multipel sklerose (MS).

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS), herunder hjernen og rygmarven. Attackvis remitterende MS er kendetegnet ved gentagne attacker (tilbagefald) af symptomer fra nervesystemet. Symptomerne varierer fra patient til patient, men omfatter typisk gangbesvær, balanceproblemer og synsforstyrrelser. 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).

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 at 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)

Børn og unge

Tecfidera må **ikke anvendes** til børn og unge under 18 år. Tecfideras sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke kendt.

Brug af anden medicin sammen med Tecfidera

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Oplys især, hvis du tager følgende:

- medicin, der indeholder **fumarsyreestere** (fumarater), som anvendes til behandling af psoriasis
- **medicin, der påvirker kroppens immunsystem**, herunder **andre lægemidler, der anvendes til behandling af MS**, såsom fingolimod, natalizumab eller mitoxantron eller nogle hyppigt anvendte lægemidler mod kræft
- **medicin, der påvirker nyrerne**, herunder **nogle antibiotika** (til behandling af infektioner), vanddrivende medicin (*diuretika*), **visse typer smertestillende midler** (såsom ibuprofen og andre lignende lægemidler mod gigt og medicin, som købes uden recept) og medicin, 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 mad og 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 denne medicin. 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

Tag ikke Tecfidera, hvis du er gravid, medmindre du har drøftet det med din læge.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Tecfidera passerer over i mælken. Tecfidera må ikke anvendes under amning. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller med at tage Tecfidera. Denne overvejelse vil afveje fordelene for dit barn ved at amme og fordelene for dig ved behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Virningen af Tecfidera på din evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner er ikke kendt. Din læge vil fortælle dig, om det er muligt for dig med din sygdom at føre motorkøretøj og betjene maskiner på sikker vis.

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.

Hver enterokapsel skal sluges hel med lidt vand. Kapslen må ikke deles, knuses, opløses, suttet 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Moderat lave til meget lave lymfocytter – Antallet af lymfocytter (en type hvide blodlegemer) kan være nedsat i en længere periode. Har du et lavt antal hvide blodlegemer gennem længere tid, kan det øge din risiko for infektion, herunder risikoen for en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomerne på PML kan ligne et MS-angreb. Symptomerne kan inkludere ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsændringer, ændret tankevirksomhed eller hukommelse, forvirring eller personlighedsforandringer, der varer mere end nogle dage.

→ 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
- hivende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed

svimmelhed eller bevidstløshed kan dette dog være tegn på en svær overfølsomhedsreaktion

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

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan påvirke *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 medicinen 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 bivirkninger

Disse kan påvirke *op til 1 ud af 10 personer*:

- tarmirritation
- opkastning
- dårlig fordøjelse
- irritation i slimhinden i mave-tarmkanalen (*mavekatar*)
- gener i mave og tarm
- brændende fornemmelse
- hedeture, varm fornemmelse

- hudkløe
- udslæt
- lyserøde eller røde pletter på huden

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 leverenzymmer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan påvirke *op til 1 ud af 100 personer*:

- Allergiske reaktioner (*overfølsomhed*)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- leverbetændelse og forhøjede niveauer af leverenzymmer (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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 pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester 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) dispersion 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.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

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

Latvija

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

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

United Kingdom

Biogen Idec 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>.