

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde  
Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde

Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat (dimethyl fumarate).

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde

Hver harde enterokapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat (dimethyl fumarate).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard (enterokapsel)

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde

Harde gelatinkapsler av størrelse "0" (omtrent 21,3 x 7,5 mm) med grønn kapselhetten og hvit bunn, påtrykt "HR1" i svart trykksverte på kapselbunnen, som inneholder hvite til gråhvite, runde, bikonvekse minitabletter med enterodrasjering uten påtrykk på begge sider.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde

Harde gelatinkapsler av størrelse "0" (omtrent 21,3 x 7,5 mm) med grønn kapselhetten og bunn, påtrykt "HR2" i svart trykksverte på kapselbunnen, som inneholder hvite til gråhvite, runde, bikonvekse minitabletter med enterodrasjering uten påtrykk på begge sider.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Dimethyl fumarate Accord er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra og med 13 år med relapserende-remitterende (attakkvis) multippel sklerose (RRMS).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

Startdosen er 120 mg to ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til den anbefalte vedlikeholdsdosen på 240 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

Hvis en pasient glemmer en dose, skal det ikke tas en dobbelt dose. Pasienten kan ta den glemte dosen kun dersom det blir 4 timer mellom dosene. Ellers skal pasienten vente til neste planlagte dose.

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

ganger daglig gjenopptas.

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

### *Spesielle populasjoner*

#### *Eldre*

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

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

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

#### *Pediatrik populasjon*

Doseringen er den samme hos voksne og pediatriske pasienter fra og med 13 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Begrenset mengde data er tilgjengelig for barn i alderen 10–12 år. Sikkerhet og effekt av dimetylfumarat hos barn under 10 år har ennå ikke blitt fastslått.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Blod-/laboratorieundersøkelser

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

Legemiddelindusert leverskade, inkludert økning i leverenzymmer ( $\geq 3$  ganger øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet nivå av totalt bilirubin ( $\geq 2$  ganger ULN) kan oppstå som følge av behandling med dimetylfumarat. Dette kan oppstå umiddelbart, etter flere uker eller mer. Opphør av bivirkningene er observert etter seponering av behandlingen. Vurdering av serumaminotransferaser (f.eks. alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og totalt bilirubinnivå anbefales før behandlingsstart samt under behandling når det er klinisk indisert.

Pasienter som behandles med dimetylfumarat kan utvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Før oppstart av behandling med dimetylfumarat skal det utføres en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter.

Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med dimetylfumarat. Dimetylfumarat er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter. Behandling med dimetylfumarat bør ikke startes opp hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocytall  $< 0,5 \times 10^9$ /liter).

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

På grunn av økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) anbefales økt årvåkenhet hos pasienter med lymfopeni. Dette kan gjøres på følgende måte:

- Dimetylfumarat bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall  $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som varer i mer enn 6 måneder.
- Hos pasienter som har vedvarende moderat reduksjon i absolutt lymfocytall i området  $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter til  $< 0,8 \times 10^9$ /liter i mer enn 6 måneder, bør nytte/risikoforholdet ved behandling med dimetylfumarat vurderes på nytt.
- Hos pasienter med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet, anbefales regelmessig kontroll av absolutt lymfocytall. Ytterligere faktorer som kan øke den enkeltes risiko for PML bør vurderes (se avsnittet om PML nedenfor).

Lymfocytallet bør følges opp til dette er gjenopprettet (se pkt. 5.1). Etter gjenoppretting av lymfocytallet og i fravær av andre behandlingsalternativer, bør avgjørelsen om hvorvidt behandling med dimetylfumarat skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.

#### Magnetisk resonans (MR)-undersøkelse

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

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er rapportert hos pasienter som behandles med dimetylfumarat (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne.

Det har forekommet tilfeller av PML ved bruk av dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater ved lymfopeni (lymfocytall under nedre grense for normalområdet). Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av dimetylfumarat, men risikoen kan ikke utelukkes hos pasienter med mild lymfopeni.

Ytterligere faktorer som kan bidra til økt risiko for PML ved lymfopeni, er:

- varighet av dimetylfumaratbehandlingen – tilfeller av PML har forekommet etter ca. 1 – 5 års behandling, selv om den nøyaktige sammenhengen med behandlingens varighet ikke er kjent
- kraftig reduksjon i antall CD4-positive og spesielt CD8-positive T-celler, som er viktig for immunforsvaret (se pkt. 4.8) og
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling (se nedenfor).

Leger bør vurdere om pasientenes symptomer indikerer neurologisk dysfunksjon, og i så fall om disse symptomene er typiske for MS eller forenlig med PML.

Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med dimetylfumarat avbrytes, og egnede diagnostiske undersøkelser må utføres, inkludert bestemmelse av JCV-DNA i cerebrospinalvæske ved hjelp av kvantitativ polymerasekjedereaksjon (PCR). Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall. Typiske symptomer som er forbundet med PML er varierte, de utvikles i løpet av dager til uker og omfatter tiltagende svekkelse i én side av kroppen eller klossete bevegelser av armer og bein, synsforstyrrelser og endringer i tanker, hukommelse og orientering, noe som medfører forvirring og personlighetsforandringer. Leger bør være spesielt oppmerksomme på symptomer som tyder på PML og som pasienten selv kanskje ikke legger merke til. Pasienten bør også rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen, fordi de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over.

PML kan kun forekomme ved en JCV-infeksjon. Det er ikke undersøkt om lymfopeni påvirker nøyaktigheten av anti-JCV antistofftesting i serum hos pasienter som behandles med dimetylfumarat, og dette bør tas i betraktning. Det bør også legges merke til at en negativ anti-JCV antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.

Hvis en pasient utvikler PML, må dimetylfumarat seponeres permanent.

#### Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten og sikkerheten av dimetylfumarat når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til dimetylfumarat. Bidrag fra tidligere immunsuppressiv behandling på utvikling av PML hos dimetylfumaratbehandlede pasienter er mulig.

Tilfeller av PML har forekommet hos pasienter som tidligere er behandlet med natalizumab. Risiko for PML er fastslått ved behandling med natalizumab. Leger bør være klar over at tilfeller av PML som oppstår etter nylig seponering av natalizumab kanskje ikke er forbundet med lymfopeni.

I tillegg forekom de fleste bekreftede PML-tilfellene ved bruk av dimetylfumarat hos pasienter som tidligere hadde fått immunmodulerende behandling.

Når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til dimetylfumarat, bør halveringstiden og virkningsmekanismen til den andre behandlingen tas i betraktning for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS. En fullstendig blodcelletelling anbefales før oppstart av behandling med dimetylfumarat og regelmessig under behandlingen (se Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).

#### Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

#### Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

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

#### Flushing

I kliniske studier opplevde 34 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat flushing. Hos flesteparten av pasientene som opplevde flushing, var den av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Data fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. En kort behandlingskur med 75 mg acetylsalisylsyre uten enterodrasjering kan være gunstig hos pasienter som rammes av uakseptabel flushing (se pkt. 4.5). I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner ble forekomsten og alvorlighetsgraden av flushing i behandlingsperioden redusert.

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

### Anafylaktiske reaksjoner

Tilfeller av anafylaksi/anafylaktoid reaksjon er rapportert ved bruk av dimetylfumarat etter markedsføring. Symptomer kan omfatte dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett og urticaria. Mekanismen ved dimetylfumaratindusert anafylaksi er ukjent. Disse reaksjonene oppstår vanligvis etter første dose, men kan også oppstå når som helst under behandlingen, og kan være alvorlige og livstruende. Pasienter skal instrueres om å seponere dimetylfumarat og oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke startes opp igjen (se pkt. 4.8).

### Infeksjoner

I placebokontrollerte fase III-studier var insidensen av infeksjoner (60 % versus 58 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis dimetylfumarat eller placebo. Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør imidlertid seponering av behandling med dimetylfumarat vurderes, og fordeler og risikoer bør revurderes før behandlingen gjenopptas, som følge av dimetylfumarats immunmodulerende egenskaper (se pkt. 5.1). Pasienter som får dimetylfumarat bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner til en lege. Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med dimetylfumarat før infeksjonen(e) er borte.

Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall  $< 0,8 \times 10^9$ /liter eller  $< 0,5 \times 10^9$ /liter (se pkt. 4.8). Dersom behandlingen fortsettes ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infeksjon, inkludert PML ikke utelukkes (se pkt. 4.4, avsnittet om PML).

### Herpes zoster-infeksjoner

Tilfeller av herpes zoster har forekommet ved bruk av dimetylfumarat. De fleste tilfellene var ikke alvorlige. Det er imidlertid rapportert alvorlige tilfeller, inkludert disseminert herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, nevrologisk herpes zoster-infeksjon, herpes zoster meningoencefalitt og herpes zoster meningomyelitt. Disse hendelsene kan oppstå når som helst under behandlingen. Pasienter som bruker dimetylfumarat skal overvåkes for tegn og symptomer på herpes zoster, spesielt når det rapporteres samtidig lymfopeni. Hvis herpes zoster forekommer, skal det gis egnet behandling mot herpes zoster. Opphold i behandlingen med dimetylfumarat bør vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner, inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.8).

### Oppstart av behandling

Dimetylfumarat behandling bør startes gradvis for å redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Fanconis syndrom

Det er rapportert tilfeller av Fanconis syndrom for et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere. Tidlig diagnostisering av Fanconis syndrom og seponering av behandling med dimetylfumarat er viktig for å forhindre at det oppstår nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi, da syndromet vanligvis er reversibelt. De viktigste tegnene er proteinuri, glukosuri (med normalt blodsukkernivå), hyperaminoasyreuri og fosfaturi (muligens samtidig med hypofosfatemi). Progresjon kan innebære symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhhet. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-lokalisert beinsmerter, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer. Det er viktig å merke seg at Fanconis syndrom kan forekomme

uten økte kreatininnivåer eller lav glomerulær filtreringshastighet. Ved uklare symptomer bør Fanconis syndrom overveies og hensiktsmessige undersøkelser utføres.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen er kvalitativt omtrent den samme hos pediatriske pasienter og hos voksne, og advarslene og forsiktighetsreglene gjelder derfor også for pediatriske pasienter. For kvantitative forskjeller i sikkerhetsprofilen, se pkt. 4.8.

Sikkerhet ved langtidsbruk av dimetylfumarat hos den pediatriske populasjonen har ennå ikke blitt fastslått.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

Samtidig administrering av ikke-levende vaksiner i henhold til nasjonale vaksineringsprogrammer kan vurderes under behandling med dimetylfumarat. I en klinisk studie med totalt 71 pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose, fikk pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i minst 6 måneder (n = 38) eller ikke-pegylert interferon i minst 3 måneder (n = 33), sammenlignbar immunrespons (definert som  $\geq 2$  ganger økning i titer fra før til etter vaksinerings) på tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugert meningokokk C polysakkaridvaksine (neoantigen), mens immunresponsen på ulike serotyper av en ukonjugert 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (T-celleuavhengig antigen) varierte i begge behandlingsgrupper. En positiv immunrespons definert som  $\geq 4$  ganger økning i antistofftiter på de tre vaksinene, ble sett hos færre forsøkspersoner i begge behandlingsgruppene. Små numeriske forskjeller i respons på tetanustoksoid og pneumokokk serotype 3 polysakkarid ble registrert i favør av ikke-pegylert interferon.

Det finnes ingen kliniske data på effekt og sikkerhet av levende, svekkede vaksiner hos pasienter som bruker dimetylfumarat. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter som behandles med dimetylfumarat med mindre den potensielle risikoen anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg, og bare i unntakstilfeller.

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

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

Legemidler som brukes hyppig hos pasienter med multippel sklerose, intramuskulært interferon beta-1a og glatirameracetat, ble klinisk testet for mulige interaksjoner med dimetylfumarat og endret ikke den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat.

Funn fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før dimetylfumarat, den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av dimetylfumarat til pasienter med

relapserende-remitterende MS. Kontinuerlig langtidsbruk (> 4 uker) av acetylsalisylsyre har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (slik som aminoglykosider, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos pasienter som tar dimetylfumarat (se pkt. 4.4, Blod-/laboratorieundersøkelser).

Inntak av moderate mengder alkohol endret ikke eksponeringen for dimetylfumarat og var ikke forbundet med en økning i bivirkninger. Inntak av store mengder sterke alkoholholdige drikker (mer enn 30 volum% alkohol) bør unngås i én time før og én time etter inntak av dimetylfumarat, da alkohol kan føre til økt hyppighet av gastrointestinale bivirkninger.

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

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

#### Amming

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dimetylfumarat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men ingen effekter som potensielt kan påvirke denne evnen ble funnet å være relatert til dimetylfumarat i kliniske studier.



## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

I placebokontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier fikk til sammen 2513 pasienter dimetylfumarat i perioder på opptil 12 år, med en samlet eksponering tilsvarende 11 318 personår. Totalt 1169 pasienter har fått minst 5 års behandling med dimetylfumarat, og 426 pasienter har fått minst 10 års behandling med dimetylfumarat. Erfaringen fra ikke-kontrollerte, kliniske studier er i samsvar med erfaringen fra placebokontrollerte, kliniske studier.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier, fra sikkerhetsstudier etter markedsføring og fra spontanrapportering er angitt i tabellen nedenfor.

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

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

MedDRAs organklasser	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ikke kjent
	Herpes zoster	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaksi	Ikke kjent
	Dyspné	Ikke kjent
	Hypoksi	Ikke kjent
	Hypotensjon	Ikke kjent
	Angioødem	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing	Svært vanlige
	Hetetokt	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinoré	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerter i øvre del av abdomen	Svært vanlige

	Abdominale smerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Vanlige
	Legemiddelindusert leverskade	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
	Alopesi	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urin	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Flushing*

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

#### *Gastrointestinale*

Insidensen av gastrointestinale bivirkninger (f.eks. diaré [14 % versus 10 %], kvalme [12 % versus 9 %], smerter i øvre del av abdomen [10 % versus 6 %], abdominale smerter [9 % versus 4 %], oppkast [8 % versus 5 %] og dyspepsi [5 % versus 3 %]) økte hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever gastrointestinale bivirkninger, kan disse hendelsene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med dimetylfumarat. Hos flesteparten av pasientene som opplevde gastrointestinale bivirkninger, var alvorlighetsgraden mild eller moderat. Dimetylfumarat ble seponert på grunn av gastrointestinale bivirkninger hos 4 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert gastroenteritt og gastritt, ble sett hos 1 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.2).

#### *Leverfunksjon*

Basert på data fra placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene med forhøyelser levertransaminaser som var < 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Den økte insidensen av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i ALAT og ASAT til  $\geq 3$  ganger ULN ble sett hos henholdsvis 5 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Seponering på

grunn av forhøyede levertransaminaser var < 1 % hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat, og tilsvarende hos pasienter som fikk placebo. Økning i transaminaser til  $\geq 3$  ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til > 2 ganger ULN ble ikke observert i placebokontrollerte studier.

Økning i leverenzymene og tilfeller av legemiddelindusert leverskade (økning i transaminaser til  $\geq 3$  ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til > 2 ganger ULN) er rapportert etter bruk av dimetylfumarat etter markedsføring. Dette opphørte ved seponering av behandlingen.

### *Lymfopeni*

I placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene (> 98 %) normale lymfocytverdier før behandlingen ble innledet. Ved behandling med dimetylfumarat avtok gjennomsnittlig lymfocytall i løpet av det første året, med et etterfølgende platå. I gjennomsnitt ble antall lymfocytter redusert med ca. 30 % av baselineverdien. Gjennomsnittlig og median lymfocytall holdt seg innenfor normalområdet. Lymfocytall på  $< 0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Lymfocytall på  $< 0,2 \times 10^9$ /liter ble observert hos 1 pasient som ble behandlet med dimetylfumarat og ingen av pasientene som ble behandlet med placebo.

I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 41 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat, lymfopeni (i disse studiene definert som  $< 0,91 \times 10^9$ /liter). Mild lymfopeni (lymfocytall  $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter og  $< 0,91 \times 10^9$ /liter) ble observert hos 28 % av pasientene. Moderat lymfopeni (lymfocytall  $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og  $< 0,8 \times 10^9$ /liter) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 11 % av pasientene, og alvorlig lymfopeni (lymfocytall  $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 2 % av pasientene. I gruppen med alvorlig lymfopeni holdt lymfocytallet seg hos de fleste på  $< 0,5 \times 10^9$ /liter ved fortsatt behandling.

I en ikke-kontrollert, prospektiv studie etter markedsføring, var i tillegg CD4-positive T-celler moderat (lymfocytall  $\geq 0,2 \times 10^9$ /liter til  $< 0,4 \times 10^9$ /liter) eller alvorlig ( $< 0,2 \times 10^9$ /liter) redusert hos henholdsvis opptil 37 % og 6 % av pasientene i uke 48 av dimetylfumaratbehandlingen (n=185), mens CD8-positive T-celler var hyppigere redusert, hos opptil 59 % av pasienter med lymfocytall  $< 0,2 \times 10^9$ /liter og hos 25 % av pasienter med lymfocytall  $< 0,1 \times 10^9$ /liter. I kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, overvåket til lymfocytallet var gjenopprettet til nedre grense for normalområdet (se pkt. 5.1).

### *Infeksjoner, inkludert PML og opportunistiske infeksjoner*

Tilfeller av infeksjon med John Cunningham-virus (JCV) som forårsaker progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. Én pasient som tok dimetylfumarat i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall hovedsakelig på  $< 0,5 \times 10^9$ /liter i 3,5 år), og dette fikk en dødelig utgang. Etter markedsføring har PML også forekommet ved moderat og mild lymfopeni ( $> 0,5 \times 10^9$ /liter til < nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet).

I flere tilfeller av PML der undergrupper av T-celler ble bestemt på tidspunktet for PML-diagnosen, ble det sett at antall CD8-positive T-celler var redusert til  $< 0,1 \times 10^9$ /liter, mens reduksjonen i antall CD4-positive T-celler varierte (i området  $< 0,05$  til  $0,5 \times 10^9$ /liter) og korrelerte mer med den totale alvorlighetsgraden av lymfopeni ( $< 0,5 \times 10^9$ /liter til < nedre grense for normalområdet). Forholdet CD4-positive/CD8-positive var derfor økt hos disse pasientene.

Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av dimetylfumarat, men PML forekom også hos pasienter med mild lymfopeni. I tillegg har de fleste PML-tilfellene etter markedsføring forekommet hos pasienter > 50 år.

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I en pågående, langvarig forlengelsesstudie der 1736 pasienter med MS er behandlet med dimetylfumarat, har ca. 5 % av pasientene hatt én eller flere tilfeller av herpes zoster, hvorav de fleste var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De fleste pasientene, inkludert de som fikk alvorlig herpes zoster-infeksjon, hadde lymfocytall over nedre grense for normalområdet. Hos de fleste pasientene som hadde lymfocytall under nedre grense for normalområdet, ble lymfopeni klassifisert som moderat eller alvorlig. Etter markedsføring var de fleste tilfellene av herpes zoster-infeksjoner ikke alvorlige og gikk over med behandling. Det er begrenset mengde tilgjengelige data på absolutt lymfocytall hos pasienter med herpes zoster-infeksjon etter markedsføring. I tilfeller der det ble rapportert, hadde de fleste pasienter imidlertid moderat ( $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$  til  $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ ) eller alvorlig ( $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$  til  $0,2 \times 10^9/\text{liter}$ ) lymfopeni (se pkt. 4.4).

#### *Laboratorieavvik*

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

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

En forbigående økning i gjennomsnittlig eosinofiltall ble sett i løpet av de første 2 behandlingsmånedene.

#### Pediatrik populasjon

I en 96-ukers, åpen, randomisert studie med aktiv kontroll hos pediatrike pasienter med RRMS i alderen 10 opptil 18 år (120 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 240 mg to ganger daglig resten av behandlingen, studiepopulasjon  $n = 78$ ), så det ut til at sikkerhetsprofilen var omtrent den samme hos pediatrike pasienter som den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

Designet av den pediatrike kliniske studien var forskjellig fra de placebokontrollerte kliniske studiene hos voksne. Det kan derfor ikke utelukkes at klinisk studiedesign kan ha bidratt til numeriske forskjeller i bivirkninger mellom den pediatrike og voksne populasjonen.

Følgende bivirkninger ble rapportert hyppigere ( $\geq 10\%$ ) i den pediatrike populasjonen enn i den voksne populasjonen:

- Hodepine ble rapportert hos 28 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 36 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.
- Gastrointestinale sykdommer ble rapportert hos 74 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 31 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a. Blant disse var abdominal smerte og oppkast de hyppigst rapporterte med Dimethyl fumarate Accord.
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum ble rapportert hos 32 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 11 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a. Blant disse var orofaryngeal smerte og hoste de hyppigst rapporterte med dimetylfumarat.
- Dysmenoré ble rapportert hos 17 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 7 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.

I en liten, 24-ukers, åpen, ikke-kontrollert studie med pediatrike pasienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (120 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 240 mg to ganger daglig resten av behandlingen, sikkerhetspopulasjon  $n = 22$ ), etterfulgt av en 96-ukers forlengelsesstudie (240 mg to ganger daglig, sikkerhetspopulasjon  $n = 20$ ), så det ut til at sikkerhetsprofilen var omtrent den samme som den som er sett hos voksne pasienter.

Begrenset mengde data er tilgjengelig for barn i alderen 10–12 år. Sikkerhet og effekt av dimetylfumarat hos barn under 10 år har ennå ikke blitt fastslått.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AX07

#### Virkningsmekanisme

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

#### Farmakodynamiske effekter

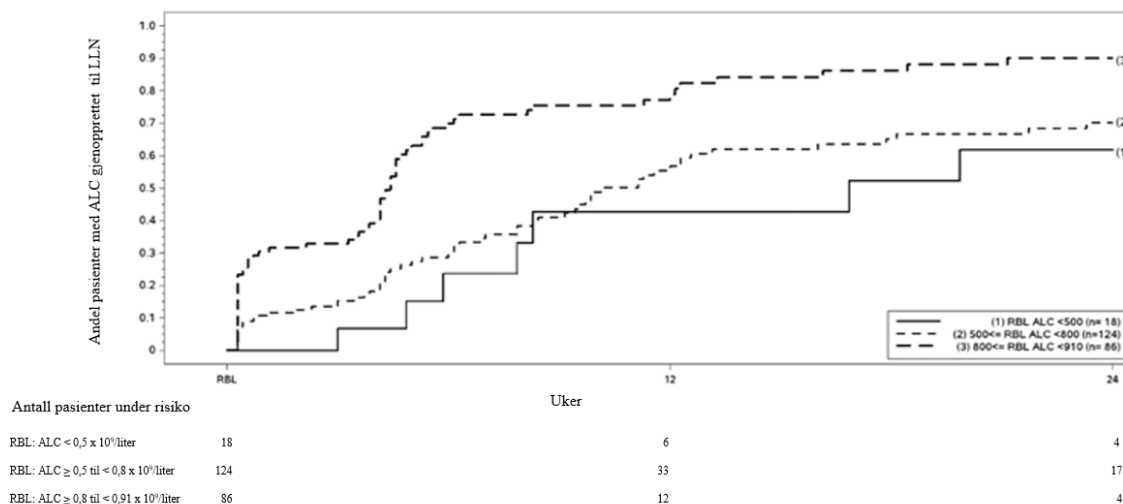
##### *Effekter på immunsystemet*

I prekliniske og kliniske studier viste dimetylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat, hovedmetabolitten til dimetylfumarat, forårsaker en betydelig redusert immuncelleaktivitet og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. I kliniske studier med psoriasis-pasienter, påvirket dimetylfumarat lymfocytffentotyper gjennom en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler ( $T_{H1}$ ,  $T_{H17}$ ), og i retning antiinflammatorisk produksjon ( $T_{H2}$ ). Dimetylfumarat viste terapeutisk aktivitet i flere modeller av inflammatorisk og nevroinflammatorisk skade. Ved behandling med dimetylfumarat i fase 3-studiene hos MS-pasienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), ble lymfocyttall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå. I disse studiene ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocyttall under nedre grense for normalområdet ( $0,91 \times 10^9$ /liter) overvåket til lymfocyttallet var gjenopprettet til nedre grense for normalområdet.

Figur 1 viser andelen av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet basert på Kaplan-Meier-metoden, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni. Baseline for gjenoppretting ble definert som siste absolutt lymfocyttall (ALC) under behandling før seponering av dimetylfumarat. Anslått andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (absolutt lymfocyttall  $\geq 0,9 \times 10^9$ /liter) i uke 12 og uke 24, som hadde mild, moderat eller alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting, er presentert i tabell 1, tabell 2 og tabell 3 med 95 %

punktvisse konfidensintervaller. Standardfeilen for Kaplan-Meier-estimatoren for overlevelsesfunksjonen er beregnet ved bruk av Greenwoods formel.

**Figur 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (LLN)  $\geq 0,91 \times 10^9$ /liter, fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)**



**Tabell 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med mild lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni**

Antall pasienter under risiko, pasienter med mild lymfopeni <sup>a</sup>	Baseline N = 86	Uke 12 N = 12	Uke 24 N = 4
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

<sup>a</sup> Pasienter med absolutt lymfocytall < 0,91 og  $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

**Tabell 2: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med moderat lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni**

Antall pasienter under risiko, pasienter med moderat lymfopeni <sup>a</sup>	Baseline N = 124	Uke 12 N = 33	Uke 24 N = 17
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

<sup>a</sup> Pasienter med absolutt lymfocytall < 0,8 og  $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

**Tabell 3: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni**

Antall pasienter under risiko, pasienter med alvorlig lymfopeni <sup>a</sup>	Baseline N = 18	Uke 12 N = 6	Uke 24 N = 4
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

<sup>a</sup> Pasienter med absolutt lymfocytall  $< 0,5 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (DEFINE med 1234 pasienter og CONFIRM med 1417 pasienter) med pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS). Pasienter med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene.

Effekt (se tabell nedenfor) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) i området 0-5, som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde et MR-bilde (MRI) av hjernen de siste 6 ukene før randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. CONFIRM-studien hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat for glatirameracetat.

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

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

Sammenlignet med placebo hadde pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i det primære endepunktet i DEFINE-studien, andelen av pasienter som fikk anfall etter 2 år, og det primære endepunktet i CONFIRM-studien, årlig anfallshyppighet etter 2 år.

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Glatirameracetat
<b>Kliniske endepunkter<sup>a</sup></b>					
Antall pasienter	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate ratio (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Glatiramer-acetat
Andel med bekreftet 24-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
<b>MR-endepunkter<sup>b</sup></b>					
Antall pasienter	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

<sup>a</sup>Alle analyser av kliniske endepunkter var intent-to-treat; <sup>b</sup>MR-analyse brukte MR-kohort

\*P-verdi < 0,05; \*\* P-verdi < 0,01; \*\*\* P-verdi < 0,0001; # ikke statistisk signifikant

En åpen, ikke-kontrollert, 8-årig forlengelsesstudie (ENDORSE) inkluderte 1736 kvalifiserte RRMS-pasienter fra de pivotale studiene (DEFINE og CONFIRM). Hovedformålet med studien var å vurdere sikkerheten ved langvarig bruk av dimetylfumarat hos pasienter med RRMS. Av de 1736 pasientene fikk ca. halvparten (909, 52 %) behandling i 6 år eller mer. Totalt 501 pasienter i de tre studiene fikk kontinuerlig behandling med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig, og 249 pasienter som tidligere hadde fått placebo i studiene DEFINE og CONFIRM, fikk behandling med 240 mg to ganger daglig i ENDORSE-studien. Pasienter som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig ble behandlet i opptil 12 år.

Over halvparten av alle pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i ENDORSE-studien fikk ikke anfall. Hos pasienter fra alle de tre studiene som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig, var justert årlig anfallshyppighet 0,187 (95 % KI: 0,156, 0,224) i studiene DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % KI: 0,119, 0,167) i ENDORSE-studien. Hos pasienter som tidligere hadde fått placebo, ble justert årlig anfallshyppighet redusert fra 0,330 (95 % KI: 0,266, 0,408) i studiene DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % KI: 0,116, 0,190) i ENDORSE-studien.

I ENDORSE-studien hadde de fleste pasientene (> 75 %) ikke bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse (målt som 6 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse). Sammenslåtte resultater fra de tre studiene viste at pasienter som var behandlet med dimetylfumarat hadde konsistent og lav hyppighet av bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse med en liten økning i gjennomsnittlig EDSS-score i ENDORSE. MR-undersøkelser (opptil år 6, omfattet 752 pasienter som tidligere hadde vært inkludert i MR-kohorten i studiene DEFINE og CONFIRM) viste at de fleste pasientene (ca. 90 %) ikke hadde gadoliniumforsterkende lesjoner. Gjennom de 6 årene forble årlig justert gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner og nye T1-lesjoner lavt.

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

I studiene DEFINE og CONFIRM ble det sett en konsistent behandlingseffekt på anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3 måneders



vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble klarlagt. På grunn av utformingen av studiene, ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

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

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dimetylfumarat hos pediatriske pasienter med RRMS ble evaluert i en randomisert, åpen parallellgruppestudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) hos pasienter med RRMS i alderen 10 opptil 18 år. Hundre og femti pasienter ble randomisert til dimetylfumarat (240 mg oralt to ganger daglig) eller interferon beta-1a (30 mikrogram intramuskulært én gang i uken) i 96 uker. Det primære endepunktet var andelen av pasienter uten nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Det viktigste sekundære endepunktet var antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Deskriptiv statistikk er presentert fordi ingen bekreftende hypotese var planlagt på forhånd for det primære endepunktet.

Andelen av pasienter i ITT-populasjonen uten nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner påvist ved MR i uke 96 sammenlignet med baseline var 12,8 % for dimetylfumarat versus 2,8 % i gruppen med interferon beta-1a. Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i uke 96 sammenlignet med baseline, justert for antall T2-lesjoner ved baseline og alder (ITT-populasjonen der pasienter uten målinger fra MR var utelatt), var 12,4 for dimetylfumarat og 32,6 for interferon beta-1a.

Sannsynligheten for kliniske anfall var 34 % i dimetylfumaratgruppen og 48 % i gruppen med interferon beta-1a ved slutten av den åpne studieperioden på 96 uker.

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter (i alderen 13 opptil 18 år) som fikk dimetylfumarat var kvalitativt i samsvar med den som tidligere er sett hos voksne pasienter (se pkt. 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

### Absorpsjon

$T_{max}$  for monometylfumarat er 2 - 2,5 timer. Ettersom dimetylfumarat harde enterokapsler inneholder minitabletter som er beskyttet med enterodrasjering, begynner ikke absorpsjonen før de forlater magesekken (som regel < 1 time). Etter at 240 mg ble gitt to ganger daglig sammen med mat, var median toppkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) 1,72 mg/liter og total areal under kurven (AUC)-eksponering var 8,02 timer.mg/liter hos pasienter med multipel sklerose. Samlet økte  $C_{max}$  og AUC tilnærmet doseproporsjonalt i doseområdet som ble undersøkt (120 mg - 360 mg). Forsøkspersoner med multipel sklerose fikk to doser på 240 mg med 4 timers mellomrom som en del av et regime med dosering tre ganger daglig. Dette resulterte i en minimal akkumulering av eksponering som ga en økning i median  $C_{max}$  på 12 % i forhold til dosering to ganger daglig (1,72 mg/liter ved dosering to ganger daglig, sammenlignet med 1,93 mg/liter ved dosering tre ganger daglig) uten noen betydning for sikkerheten.

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad, og < 0,1 % av dosen utskilles som uforandret dimetylfumarat i urin. I utgangspunktet metaboliseres det av esteraser, som er utbredt i magetarmkanalen, blod og vev, før det når den systemiske sirkulasjonen. Videre metabolisme skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten medvirkning fra cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en studie med en enkeltdose av 240 mg <sup>14</sup>C-dimetylfumarat ble glukose identifisert som den dominerende metabolitten i humant plasma. Andre sirkulerende metabolitter var fumarsyre, sitronsyre og monometylfumarat. Metabolismen av fumarsyre nedstrøms skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, med ekspirasjon av CO<sub>2</sub> som den viktigste eliminasjonsveien.

### Eliminasjon

Ekspirasjon av CO<sub>2</sub> er den viktigste eliminasjonsveien for dimetylfumarat og utgjør 60 % av dosen. Renal og fekal eliminering er sekundære eliminasjonsveier og utgjør henholdsvis 15,5 % og 0,9 % av dosen.

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

### Linearitet

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

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Basert på resultatene av variansanalyse (ANOVA), er kroppsvekt den viktigste kovariaten av eksponering (C<sub>max</sub> og AUC) hos forsøkspersoner med RRMS, men dette påvirket ikke sikkerhets- og effektmålene som ble vurdert i de kliniske studiene.

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

### *Pediatrisk populasjon*

Den farmakokinetiske profilen til 240 mg dimetylfumarat to ganger daglig ble evaluert i en liten, åpen, ikke-kontrollert studie med pasienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (n = 21). Farmakokinetikken til dimetylfumarat hos disse ungdommene var sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter (C<sub>max</sub>: 2,00±1,29 mg/liter, AUC<sub>0-12h</sub>: 3,62±1,16 timer.mg/liter, som tilsvarer samlet daglig AUC på 7,24 timer.mg/liter).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

## *Nedsatt leverfunksjon*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

#### Mutagenese

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

#### Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med dimetylfumarat ble gjennomført i opptil 2 år på mus og rotte. Dimetylfumarat ble administrert peroralt med doser på 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag hos mus og i doser på 25, 50, 100, og 150 mg/kg/dag hos rotte.

Hos mus økte insidensen av karsinom i nyretubuli ved 75 mg/kg/dag, ved eksponering (AUC) som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker. Hos rotte økte insidensen av karsinom i nyretubuli og Leydigcelleadenom i testiklene ved 100 mg/kg/dag, ved eksponering som var ca. 2 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

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

#### Toksikologi

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

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

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

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

## Reproduksjonstoksisitet

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

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

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

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

I to toksisitetsstudier med juvenile rotter med daglig oral administrering av dimetylfumarat fra postnatal dag (PND) 28 til og med PND 90-93 (tilsvarende ca. 3 år og eldre hos mennesker) ble det vist omtrent samme målorgantoksisitet i nyrene og formagen som det som er observert hos voksne dyr. I den første studien påvirket ikke dimetylfumarat utvikling, nevroatferd eller fertilitet hos hanndyr eller hunndyr opp til den høyeste dosen på 140 mg/kg/dag (ca. 4,6 ganger den anbefalte dosen hos mennesker basert på begrensede AUC-data hos pediatriske pasienter). Tilsvarende ble det ikke observert effekter på hanndyrs reproduksjons- og tilhørende organer opp til den høyeste dimetylfumaratdosen på 375 mg/kg/dag i den andre studien med juvenile hannrotter (ca. 15 ganger forventet AUC ved den anbefalte pediatriske dosen). Redusert beinmineralinnhold og -tetthet i femur og lumbalvirvler forekom imidlertid hos juvenile hannrotter. Endringer i beintetthet ble også målt hos juvenile rotter etter peroral administrering av diroksimelfumarat, en annen fumarsyreester som metaboliseres til den samme aktive metabolitten monometylfumarat *in vivo*. NOAEL (no observed adverse effect level) for endringene i beintetthet som ble målt hos juvenile rotter er ca. 1,5 ganger forventet AUC ved den anbefalte pediatriske dosen. En sammenheng mellom beineffektene og lavere kroppsvekt er mulig, men det kan ikke utelukkes at en direkte effekt er involvert. Beifunnene er av begrenset relevans for voksne pasienter. Relevansen for pediatriske pasienter er ikke kjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnehold (enterodrasjerte minitabletter)

Silifisert cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Talkum  
Krysskarmellosenatrium  
Silika (kolloidal vannfri)  
Magnesiumstearat  
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)  
Trietylsitrat  
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E 171)  
Briljantblå FCF (E 133)  
Jernoksid, svart (E 172)  
Jernoksid, gult (E 172)

#### Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk (E 904)  
Jernoksid, svart (E 172)  
Kaliumhydroksid (E 525)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1711/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde

dimetylfumarat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

14 enterokapsler, harde

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

Svelg kapselen hel.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1711/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dimethyl fumarate Accord 120 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING AV PVC/PE/PVDC-ALUMINIUM**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler

dimetylfumarat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde

dimetylfumarat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde enterokapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

56 enterokapsler, harde

168 enterokapsler, harde

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk

Svelg kapselen hel.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1711/002  
EU/1/22/1711/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dimethyl fumarate Accord 240 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING AV PVC/PE/PVDC-ALUMINIUM**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler

dimetylfumarat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde**  
**Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde**  
dimetylfumarat (dimethyl fumarate)

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Dimethyl fumarate Accord er og hva det brukes mot**

**Hva Dimethyl fumarate Accord er**

Dimethyl fumarate Accord er et legemiddel som inneholder virkestoffet **dimetylfumarat**.

**Hva Dimethyl fumarate Accord brukes mot**

**Dimethyl fumarate Accord brukes til å behandle attackvis multippel sklerose (relapserende-remitterende MS) hos pasienter fra og med 13 år.**

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

**Hvordan Dimethyl fumarate Accord virker**

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Dimethyl fumarate Accord

### Bruk ikke Dimethyl fumarate Accord

- dersom du er allergisk overfor dimetylfumarat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom det er mistanke om at du har en sjelden infeksjon i hjernen som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller hvis det er fastslått at du har PML.

### Advarsler og forsiktighetsregler

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

**Snakk med lege** før du bruker Dimethyl fumarate Accord dersom du har:

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

Herpes zoster (helvetesild) kan forekomme ved behandling med Dimethyl fumarate Accord. I noen tilfeller har det oppstått alvorlige komplikasjoner. **Snakk med lege** umiddelbart hvis du mistenker at du har symptomer på helvetesild.

Hvis du tror at MS-sykdommen er i ferd med å bli verre (f.eks. svekkelser eller synsforstyrrelser) eller hvis du merker nye symptomer, må du snakke med lege umiddelbart, fordi dette kan være symptomer på en sjelden infeksjon i hjernen som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand som kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død.

Det er rapportert en sjelden, men alvorlig nyresykdom (Fanconis syndrom) for et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarisyreestere, som brukes til å behandle psoriasis (en hudsykdom). Snakk med lege umiddelbart hvis du har økt vannlating, er mer tørst og drikker mer enn normalt, hvis musklene dine virker svakere, hvis du brekker et bein eller har smerter. Legen kan vurdere å undersøke dette nærmere.

### Barn og ungdom

Advarslene og forsiktighetsreglene som er listet opp ovenfor gjelder også for barn. Dimethyl fumarate Accord kan brukes hos barn og ungdom fra og med 13 år Dimethyl fumarate Accord. Det finnes ingen informasjon om bruk hos barn under 10 år.

### Andre legemidler og Dimethyl fumarate Accord

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

- legemidler som inneholder **fumarisyreestere** (fumarater) som brukes til å behandle psoriasis
- **legemidler som påvirker kroppens immunsystem**, inkludert **andre legemidler som brukes til å behandle MS**, for eksempel fingolimod, natalizumab, teriflunomid, alemtuzumab, okrelizumab eller cladribin, eller enkelte behandlinger som ofte brukes mot **kreft** (rituksimab eller mitoksantron).
- **legemidler som påvirker nyrene, inkludert enkelte antibiotika** (brukes til å behandle infeksjoner), **“vanndrivende midler” (diuretika)**, **visse typer smertestillende legemidler** (slik som ibuprofen og andre tilsvarende betennelsesdempende legemidler kjøpt uten resept) og legemidler som inneholder **litium**

- Hvis du bruker Dimethyl fumarate Accord samtidig med enkelte former for **vaksiner** (*levende vaksiner*), kan du få en infeksjon. Dette bør derfor unngås. Legen vil gi råd om andre former for vaksiner (*ikke-levende vaksiner*) bør gis.

### **Inntak av Dimethyl fumarate Accord sammen med alkohol**

Inntak av mer enn små mengder (mer enn 50 ml) sterk alkoholholdig drikke (over 30 volum% alkohol, f.eks. brennevin) bør unngås i én time før og én time etter at du har tatt Dimethyl fumarate Accord, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan føre til betennelse i magesekken (*gastritt*), spesielt hos personer som er utsatt for å få gastritt.

### **Graviditet og amming**

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

#### Graviditet

Ikke bruk Dimethyl fumarate Accord hvis du er gravid uten at du først har snakket med legen din.

#### Amming

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Effekten av Dimethyl fumarate Accord på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke kjent. Det forventes ikke at Dimethyl fumarate Accord vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Dimethyl fumarate Accord**

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

### **Startdose**

#### **120 mg to ganger daglig.**

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

### **Vanlig dose**

#### **240 mg to ganger daglig.**

Dimethyl fumarate Accord skal inntas via munnen.

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

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

## **Dersom du tar for mye av Dimethyl fumarate Accord**

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

## **Dersom du har glemt å ta Dimethyl fumarate Accord**

**Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Alvorlige bivirkninger**

Dimethyl fumarate Accord kan føre til lavere antall lymfocytter (en type hvite blodceller). Å ha et lavt antall hvite blodceller kan øke risikoen for infeksjon, også risikoen for en sjelden hjerneinfeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død. PML har forekommet etter 1 til 5 års behandling, og legen bør derfor fortsette å følge med på de hvite blodcellene gjennom behandlingen. Du må også være oppmerksom på mulige symptomer på PML, slik det er beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være høyere hvis du tidligere har tatt et legemiddel som svekker kroppens immunforsvar.

Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall (tilbakefall). Symptomene kan være ny eller forverret svekkelse i én side av kroppen, klossethet, endringer i synet, endringer i tanker eller hukommelse, forvirring eller personlighetsforandringer eller vanskeligheter med å snakke og kommunisere som varer i mer enn noen dager. Hvis du mener at MS-sykdommen blir forverret eller hvis du merker noen nye symptomer mens du får behandling med Dimethyl fumarate Accord, er det derfor svært viktig at du snakker med legen så snart som mulig. Snakk også med partneren din eller dine omsorgspersoner, og informer dem om behandlingen. Det kan oppstå symptomer som du selv kanskje ikke er klar over.

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

### **Alvorlige allergiske reaksjoner**

Hyppigheten av alvorlige allergiske reaksjoner kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data (ikke kjent). Rødme i huden i ansiktet eller på kroppen (*hudrødme*) er en svært vanlig bivirkning. Hvis du imidlertid får hudrødme sammen med et rødt utslett eller elveblest **og** du får noen av disse symptomene:

- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller tunga (*angioødem*)
- pipende pust, pustevansker eller kortpustethet (*dyspné, hypoksi*)
- svimmelhet eller tap av bevissthet (*hypotensjon*)

kan dette være en alvorlig allergisk reaksjon (*anafylaksi*)

→ **Slutt å ta Dimethyl fumarate Accord og kontakt lege umiddelbart**

### **Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

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

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

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

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

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

Bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver

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

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- allergiske reaksjoner (*overfølsomhet*)
- lav konsentrasjon av blodplater

**Ikke kjent** (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- leverbetennelse og økning i nivået av leverenzymmer (*ALAT eller ASAT i kombinasjon med bilirubin*)
- herpes zoster (helvetesild) med symptomer som blemmer, svie, kløe eller smerter i huden, vanligvis på den ene siden av overkroppen eller ansiktet, og andre symptomer, som feber og svakhet i de tidlige stadiene av infeksjonen, etterfulgt av nummenhet, kløe eller røde flekker med kraftige smerter
- rennende nese (*rhinoré*)

**Barn (fra og med 13 år) og ungdom**

Bivirkningene som er listet opp ovenfor gjelder også for barn og ungdom.

Noen bivirkninger ble rapportert oftere hos barn og ungdom enn hos voksne, f.eks. hodepine, magesmerter eller magekramper, oppkast, vondt i halsen, hoste og menstruasjonsmerter.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med

informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Dimethyl fumarate Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blisterpakning etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Dimethyl fumarate Accord

**Virkestoff** er dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Accord 120 mg: Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg: Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.

- **Andre** innholdsstoffer er:

Kapselinnhold (enterodrasjerte minitabletter): Silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, talkum, krysskarmellosenatrium, silika (kolloidal vannfri), magnesiumstearat, metakrylsyremetylmakrylatkopolymer (1:1), trietylsitrat, metakrylsyreetylmakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %.

Kapselskall: Gelatin, titandioksid (E 171), briljantblå FCF (E 133), svart jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172).

Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte): Skjellakk (E 904), svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid (E 525).

### Hvordan Dimethyl fumarate Accord ser ut og innholdet i pakningen

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapsler, harde, er harde gelatinkapsler av størrelse "0" (omtrent 21,3 x 7,5 mm) med grønn kapsellette og hvit bunn, påtrykt "HR1" i svart trykksverte på kapselbunnen, som inneholder hvite til gråhvite, runde, bikonvekse minitabletter med enterodrasjering uten påtrykk på begge sider.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapsler, harde, er harde gelatinkapsler av størrelse "0" (omtrent 21,3 x 7,5 mm) med grønn kapsellette og hvit bunn, påtrykt "HR2" i svart trykksverte på kapselbunnen, som inneholder hvite til gråhvite, runde, bikonvekse minitabletter med enterodrasjering uten påtrykk på begge sider.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Tilvirker**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Nederland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).