

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde

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

Tecfidera 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

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde

Grønne og hvite enterokapsler, harde, størrelse 0, påtrykt 'BG-12 120 mg', som inneholder mikrotabletter.

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde

Grønne enterokapsler, harde, størrelse 0, påtrykt 'BG-12 240 mg', som inneholder mikrotabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecfidera hos barn og ungdom i alderen 10–18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Det er ikke relevant å bruke Tecfidera hos barn i alderen < 10 år ved indikasjonen relapserende-remitterende multippel sklerose.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blod-/laboratorieundersøkelser

Endringer i laboratorietester for 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 (≥ 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet nivå av totalt bilirubin (≥ 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 Tecfidera kan utvikle alvorlig langvarig lymfopeni (se pkt. 4.8). Dimetylfumarat er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter. Før oppstart av behandling med Tecfidera skal det utføres en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter. Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandling med Tecfidera.

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

Seponering av Tecfidera bør vurderes hos pasienter med lymfocyttall $<0,5 \times 10^9$ /liter som varer i mer enn 6 måneder. Nytte/risikoforholdet ved behandlingen bør revurderes i samarbeid med pasienten i sammenheng med andre tilgjengelige behandlingsalternativer. Kliniske faktorer, evaluering av eventuelle laboratorie- og bildedannende undersøkelser kan inngå som en del av denne revurderingen. Dersom behandlingen fortsetter til tross for vedvarende lymfocyttall $<0,5 \times 10^9$ /liter, anbefales økt årvåkenhet (se også avsnittet om PML). Lymfocyttallet bør følges opp til dette er gjenopprettet. Etter gjenoppretting av lymfocyttallet og i fravær av andre behandlingsalternativer, bør avgjørelsen om hvorvidt behandling med Tecfidera skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.

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

Magnetisk resonans (MR)-undersøkelse

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

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

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

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

Alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

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

Flushing

I kliniske studier opplevde 34 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera flushing. Hos flesteparten av pasientene som opplevde flushing, var den av mild eller moderat alvorlighetsgrad. 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 flushingsymptomer som sannsynligvis var overfølsomhets- eller anafylaktoide reaksjoner. Disse hendelsene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Ved alvorlige flushing-reaksjoner bør forskrivere og pasienter være oppmerksomme på denne muligheten (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Anafylaktiske reaksjoner

Tilfeller av anafylaksi/anafylaktoid reaksjon er rapportert ved bruk av Tecfidera 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 Tecfidera 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 Tecfidera eller placebo. Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør imidlertid seponering av behandling med Tecfidera vurderes, og fordeler og risikoer bør revurderes før behandlingen gjenopptas, som følge av Tecfideras immunmodulerende egenskaper (se pkt. 5.1). Pasienter som får Tecfidera bør anmodes om å rapportere symptomer på infeksjoner til en lege. Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling med Tecfidera før infeksjonen(e) er borte.

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 Tecfidera. 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 Tecfidera 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 Tecfidera bør vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner, inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling

Tecfidera-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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Samtidig administrering av ikke-levende vaksiner i henhold til nasjonale vaksineringsprogrammer kan vurderes under behandling med Tecfidera. I en klinisk studie med totalt 71 pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose, fikk pasienter som ble behandlet med Tecfidera 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 ≥ 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 ≥ 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 Tecfidera. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter som behandles med Tecfidera med mindre den potensielle risikoen anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg, og bare i unntakstilfeller.

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

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad av esteraser før det når systemisk sirkulasjon, og videre 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 Tecfidera sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før Tecfidera, den farmakokinetiske profilen til Tecfidera i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av Tecfidera 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-steroider antiinflammatoriske midler eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos pasienter som tar Tecfidera (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 % alkohol i volum) skal unngås den siste timen før Tecfidera tas, da alkohol kan føre til økt hyppighet av gastrointestinale bivirkninger.

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Det er ukjent om dimetylfumarat eller dets metabolitter 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 Tecfidera 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

Tecfidera 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 Tecfidera. De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering (insidens $>1\%$) hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

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

Bivirkningstabell

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

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

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

MedDRAs organklasser	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ¹	Ikke kjent
	Herpes zoster ¹	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaksi ¹	Ikke kjent
	Dyspné ¹	Ikke kjent
	Hypoksi ¹	Ikke kjent
	Hypotensjon ¹	Ikke kjent
	Angioødem ¹	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing	Svært vanlige
	Hetetokt	Vanlige
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
Økt alaninaminotransferase		Vanlige
Legemiddelindusert leverskade ¹		Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urin	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

¹Bivirkninger rapportert kun etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

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

Gastrointestinale

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

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 Tecfidera sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i ALAT og ASAT til ≥ 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 Tecfidera. Seponering på grunn av forhøyede levertransaminaser var <1 % hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, og tilsvarende hos pasienter som fikk placebo. Økning i transaminaser til ≥ 3 ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til >2 ganger ULN ble ikke observert i placebokontrollerte studier.

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

Infeksjoner

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av Tecfidera. I en pågående, langvarig forlengelsesstudie der 1736 pasienter med MS er behandlet med Tecfidera, har ca. 5 % av pasientene hatt én eller flere hendelser 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 pasientene som hadde lymfopeni, var lymfopeni av grad 2 og 3 mest vanlig. 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 lymfopeni av grad 2 ($<0,8 \times 10^9$ /liter til $0,5 \times 10^9$ /liter) eller grad 3 ($<0,5 \times 10^9$ /liter til $0,2 \times 10^9$ /liter) (se pkt. 4.4).

Lymfopeni

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

I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 9 % av pasientene lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter og $< 0,8 \times 10^9$ /liter i minst seks måneder. 2 % av pasientene hadde lymfocytall

< 0,5 x 10⁹/liter i minst seks måneder, og i denne gruppen holdt de fleste lymfocytallene seg < 0,5 x 10⁹/liter ved fortsatt behandling.

PML har forekommet ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieavvik

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

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

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet av Tecfidera hos pediatriske pasienter under 18 år med multipel sklerose har ennå ikke blitt fastslått. I en liten, 24-ukers, åpen, ikke-kontrollert studie med pediatriske 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 tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, ATC-kode: L04AX07

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak dimetylfumarats terapeutiske effekter ved multipel 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 immuncelleaktivering og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. I kliniske studier med psoriasis-pasienter, påvirket dimetylfumarat lymfocyttyper gjennom en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (T_H1 , T_H17), og i retning antiinflammatorisk produksjon (T_H2). Dimetylfumarat viste terapeutisk aktivitet i flere modeller av inflammatorisk og nevroinflammatorisk skade. Ved behandling med Tecfidera i fase 3-studiene hos MS-pasienter ble lymfocytall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier [Studie 1 (DEFINE) med 1234 forsøkspersoner og Studie 2 (CONFIRM) med 1417 forsøkspersoner] med personer med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Forsøkspersoner med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene. Effekt (se tabell nedenfor) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) i området 0-5, som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde et MR- bilde (MRI) av hjernen de siste 6 ukene før randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. Studie 2 hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat for glatirameracetat.

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

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

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Placebo	Tecfidera 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall forsøkspersoner	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall forsøkspersoner	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlle analyser av kliniske endepunkter var intent-to-treat; ^bMR-analyse brukte MR-kohort

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

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

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

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

Pediatrik populasjon

Tecfidera ble evaluert i en prospektiv, åpen, ikke-kontrollert studie med 22 pediatriske pasienter i alderen 13 til 17 år (4 pasienter i alderen ≤ 14 år) med RRMS. Forsøkspersonene fikk Tecfidera 120 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 240 mg to ganger daglig i 24 uker. Median antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner var endret fra 2 i evalueringsperioden på 8 uker før behandling til 0 i de siste 8 ukene av behandlingsperioden (median endring -2, n = 16). Pasientene gikk deretter inn i en forlengelsesstudie på ytterligere 96 uker. Blant de 10 pasientene som hadde MR-data mellom uke 64 og uke 72 i forlengelsesstudien, var median antall personer med nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner 0 (område 0-2). I løpet av hele behandlingsperioden (120 uker) var årlig anfallshyppighet 0,2, noe som tilsvarer en relativ reduksjon i anfall på 84,5 % (n = 20, 95 % KI [66,8, 92,8], $p < 0,0001$) sammenlignet med året før behandlingsstart. Disse dataene bør brukes med forsiktighet med tanke på begrensningene i studiedesign (ingen kontrollgruppe, sammenligning av dosering før og etter) (se pkt. 4.2).

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 Tecfidera. Alle farmakokinetiske analyser knyttet til dimetylfumarat ble derfor utført ved måling av monometylfumaratkonsentrasjoner i plasma. Farmakokinetiske data ble innhentet hos personer med multipl sklerose og hos friske frivillige.

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum etter peroral administrering av 240 mg 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 ¹⁴C-dimetylfumarat ble glukose identifisert som den dominerende metabolitten i humant plasma. Andre sirkulerende metabolitter var fumarsyre, sitronsyre og monometylfumarat. Metabolismen av fumarsyre nedstrøms skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, med ekspirasjon av CO₂ som den viktigste eliminasjonsveien.

Eliminasjon

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

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

Linearitet

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

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

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

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

Pediatrik populasjon

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 Tecfidera hos disse ungdommene var sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter (C_{max}: 2,00±1,29 mg/liter, AUC_{0-12h}: 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 incidensen av karsinom i nyretubuli ved 75 mg/kg/dag, ved eksponering (AUC) som tilsvarer den anbefalte dosen for mennesker. Hos rotte økte incidensen av karsinom i nyretubuli ved 100 mg/kg/dag, ved eksponering som var ca. 2 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Incidensen av plateepitelpapillom og -karsinom i den ikke-glandulære delen av magesekken (formagen) økte hos mus ved eksponering som tilsvarer den anbefalte dosen for mennesker, og hos rotte ved eksponering som tilsvarer 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, induserte 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold (enterodrasjerte mikrotabletter)

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

Kapselskall

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

Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2014

Dato for siste fornyelse: 20. september 2018

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/837/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Tecfidera 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
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Sol som et symbol
Måne som et symbol

14 enterokapsler, harde

Oral bruk

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

Les pakningsvedlegget før bruk

Oppbevares utilgjengelig for barn

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

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

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 120 mg
dimethyl fumarate

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 enterokapsler, harde
168 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tecfidera 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
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Netherlands B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Sol som et symbol
Måne som et symbol

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

BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecfidera 240 mg
dimethyl fumarate

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

dimetylfumarat (dimethyl fumarate)

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tecfidera er og hva det brukes mot

Hva Tecfidera er

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

Hva Tecfidera brukes mot

Tecfidera brukes til å behandle attakkvis multippel sklerose (relapserende-remitterende MS) hos voksne pasienter.

MS er en kronisk sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), inkludert hjernen og ryggmargen. Attakkvis 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 Tecfidera virker

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

2. Hva du må vite før du bruker Tecfidera

Bruk ikke Tecfidera:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Det er rapportert en sjelden, men alvorlig nyresykdom (Fanconis syndrom) for et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere, 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

Tecfidera anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom, fordi det er begrenset erfaring med bruk av Tecfidera i denne pasientgruppen.

Andre legemidler og Tecfidera

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

- legemidler som inneholder **fumarsyreestere** (fumarater) som brukes til å behandle psoriasis
- **legemidler som påvirker kroppens immunsystem**, inkludert **andre legemidler som brukes til å behandle MS**, for eksempel fingolimod, natalizumab, 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 Tecfidera 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 Tecfidera sammen med alkohol

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

å få gastritt.

Graviditet og amming

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

Graviditet

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Tecfidera

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

Startdose

120 mg to ganger daglig.

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

Vanlig dose

240 mg to ganger daglig.

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

Dersom du tar for mye av Tecfidera

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

Dersom du har glemt å ta Tecfidera

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

Alvorlige allergiske reaksjoner

Hyppigheten av alvorlige allergiske reaksjoner kan ikke anslås ut fra tilgjengelig informasjon (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 Tecfidera og kontakt lege umiddelbart**

Svært vanlige bivirkninger

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

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

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

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

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

Vanlige bivirkninger

Disse forekommer hos *opptil 1 av 10 personer*:

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

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 bivirkninger

Disse forekommer hos *opptil 1 av 100 personer*:

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

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon)

- 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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Tecfidera

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecfidera

Virkestoff er dimetylfumarat.

Tecfidera 120 mg: Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Tecfidera 240 mg: Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.

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

Hvordan Tecfidera ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

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 765740

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM ÅÅÅÅ}.

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

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for dimetylfumarat (multippel sklerose) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Det var ingen tilfeller som eksplisitt rapporterte Fanconis syndrom ved indikasjonen multippel sklerose (MS). I litteraturen er det imidlertid rapportert at kvinnelige pasienter med psoriasis som har fått langvarig behandling med fumarsyreestere, ser ut til å være særlig utsatt. Den begrensede erfaringen med langvarig bruk av Tecfidera vil kunne være en årsak til at det er lite evidens for en mulig sammenheng mellom dimetylfumarat og Fanconis syndrom ved indikasjonen MS. Siden tidlig diagnostisering av Fanconis syndrom og seponering av legemidlet med mulig årsakssammenheng, f.eks. dimetylfumarat, er viktig for å forhindre at det oppstår nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi, anbefaler PRAC å inkludere en advarsel i pkt. 4.4 i preparatomtalen for å gjøre leger oppmerksom på den mulige risikoen for Fanconis syndrom, inkludert beskrivelse av tilhørende symptomer. Pakningsvedlegget bør oppdateres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for dimetylfumarat (multippel sklerose) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder dimetylfumarat (multippel sklerose) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).