

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde

Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat (dimethyl fumarate)

Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan 120 mg enterokapsler, harde

Blågrønne og hvite enterokapsler, harde, 21,7 mm lange, påtrykt 'MYLAN' over 'DF 120' som inneholder hvite til off-white enterodrasjerte pellets.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde

Blågrønne enterokapsler, harde, 23,5 mm lange, påtrykt 'MYLAN' over 'DF 240' som inneholder hvite til off-white enterodrasjerte pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan 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 Mylan sammen med mat (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

I kliniske studier med dimetylfumarat 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

Dimetylfumarat 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

Doseringen er den samme hos voksne og pediatriske pasienter fra og med 13 år.

Begrenset mengde data er tilgjengelige for barn i alderen 10–12 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Sikkerhet og effekt av dimetylfumarat hos barn under 10 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

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

Nyrefunksjon

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. til 12. måned og når det er klinisk indisert.

Leverfunksjon

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 etter noen dager, 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.

Lymfocytter

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. Dimetylfumarat er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av slike pasienter. Behandling bør ikke startes opp hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$).

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

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

- Behandling bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$) som varer i mer enn 6 måneder.
- Hos pasienter som har vedvarende moderat reduksjon i absolutt lymfocytall i området $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ i mer enn 6 måneder, bør nytte/risikobalansen 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. Tilleggsfaktorer som ytterligere 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 behandlingsoptimaliteter, 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 nevrologisk 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 er rapportert 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- eller 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 flushingsymptomer som sannsynligvis var overfølsomhets- eller anafylaktoide reaksjoner. Disse bivirkningene 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 (se pkt. 4.8). 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 3-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 $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ eller $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ (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 er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.8). 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 bivirkningene kan oppstå når som helst under behandlingen. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på herpes zoster, spesielt når det rapporteres samtidig lymfocytopeni. Hvis herpes zoster forekommer, skal det gis egnet behandling mot herpes zoster. Opphold i behandlingen bør vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner, inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling

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 med 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 muskelsvakhet. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-lokalisert beinsmerte, 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.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastisk, immunsuppressiv eller kortikosteroidbehandling

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

Vaksiner

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 RRMS, 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 ≥ 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 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.

Andre fumarsyrederivater

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 interaksjoner ble ikke funnet i CYP-inhiberings- og induksjonsstudier *in vitro*, en p-glykoproteinstudie eller studier av proteinbinding av dimetylfumarat og monometylfumarat (den primære metabolitten av dimetylfumarat).

Effekter av andre forbindelser på 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 RRMS. 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.

Effekter av andre forbindelser på dimetylfumarat

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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data for gravide kvinner er tilgjengelig (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter), basert på et graviditetsregister og spontanrapportering etter markedsføring. I graviditetsregisteret for dimetylfumarat ble det dokumentert 289 prospektivt innsamlede graviditetsutfall hos pasienter med MS som hadde vært eksponert for dimetylfumarat. Median varighet av eksponeringen for dimetylfumarat var 4,6 svangerskapsuker med begrenset eksponering etter sjette svangerskapsuke (44 graviditetsutfall). Eksponering for dimetylfumarat så tidlig under graviditeten indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet sammenlignet med den generelle befolkningen. Risikoen ved mer langvarig eksponering for dimetylfumarat eller eksponering i senere stadier av graviditeten er ikke kjent.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av dimetylfumarat under graviditet. Dimetylfumarat skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, og dersom den potensielle fordelen 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.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er flushing (35 %) og gastrointestinale bivirkninger (dvs. diaré (14 %), kvalme (12 %), abdominale smerter (10 %), smerter i øvre del av abdomen (10 %)). 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 av behandlingen, var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

I placebokontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske fase 2- og fase 3-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 organklassesytem. 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 organklassesytem	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

MedDRAs organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori
	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	Sjeldne
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 bivirkninger

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 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 ≥ 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 ≥ 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 dimetylfumarat etter markedsføring. Dette opphørte ved seponering av behandlingen.

Lymfopeni

I placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene (> 98 %) normale lymfocytall 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ble observert hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Lymfocytall på $< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$ 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 $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$). Mild lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$) ble observert hos 28 % av pasientene. Moderat lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 11 % av pasientene, og alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 2 % av pasientene. I gruppen med alvorlig lymfopeni holdt lymfocytallet seg hos de fleste på $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ved fortsatt behandling.

I en ikke-kontrollert, prospektiv studie etter markedsføring, var i tillegg CD4-positive T-celler moderat (lymfocytall $\geq 0,2 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,4 \times 10^9/\text{liter}$) eller alvorlig ($< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$) 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 $< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$ og hos 25 % av pasienter med lymfocytall $< 0,1 \times 10^9/\text{liter}$. 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).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av infeksjon med John Cunningham-virus (JCV) som forårsaker PML, er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. En pasient som tok dimetylfumarat i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall hovedsakelig på $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ i 3,5 år), og dette fikk en dødelig utgang.

Etter markedsføring har PML også forekommet ved moderat og mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ 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 $< 0,1 \times 10^9/\text{liter}$, mens reduksjonen i antall CD4-positive T-celler varierte (i området $< 0,05$ til $0,5 \times 10^9/\text{liter}$) og korrelerte mer med den totale alvorlighetsgraden av lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ 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. PML forekom imidlertid også hos pasienter med mild lymfopeni. I tillegg har de fleste PML-tilfellene etter markedsføring forekommet hos pasienter >50 år.

Herpes zoster-infeksjoner

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I den langvarig forlengelsesstudie der 1736 pasienter med MS ble behandlet, hadde ca. 5 % av pasientene hatt én eller flere tilfeller av herpes zoster, hvorav 42 % var milde, 55 % var moderate og 3 % var alvorlige. Dette oppsto fra ca. 3 måneder til 10 år etter første dose med dimetylfumarat. Fire pasienter hadde alvorlige hendelser, og alle gikk over. 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.

Pediatrisk populasjon

I en 96-ukers, åpen, randomisert studie med aktiv kontroll hos pediatriske pasienter med RRMS ($n = 7$ i alderen 10 opptil 13 år og $n = 71$ i alderen 13 opptil 18 år) behandlet med 120 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 240 mg to ganger daglig resten av behandlingen. Det så ut til at sikkerhetsprofilen var omtrent den samme hos pediatriske pasienter som den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

Designet av den pediatriske 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 pediatriske og voksne populasjonen. Gastrointestinale sykdommer, sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum samt bivirkningene hodepine og dysmenoré ble rapportert hyppigere (≥ 10 %) i den pediatriske populasjonen enn i den voksne populasjonen. Disse bivirkningene ble rapportert med følgende prosentandel hos pediatriske pasienter:

- 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 dimetylfumarat.
- 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 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, n = 22), etterfulgt av en 96-ukers forlengelsesstudie (240 mg to ganger daglig, n = 20), så det ut til at sikkerhetsprofilen var omtrent den samme som 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 dimetylfumarat. Symptomene som ble beskrevet i disse tilfellene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen 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

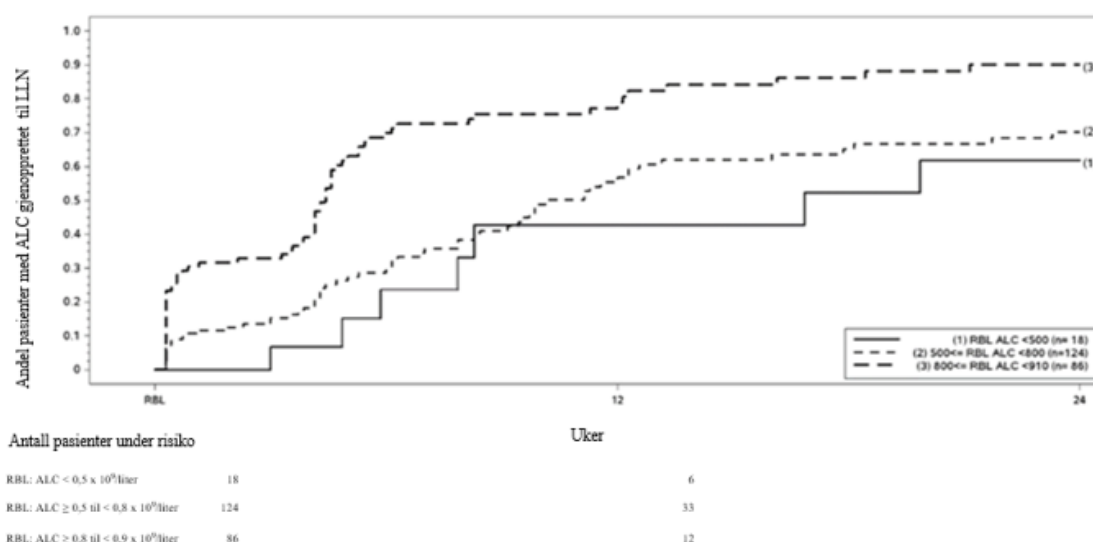
Effekter på immunsystemet

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 lymfocyttenotyper 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 lymfocytall redusert med i gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå. I disse studiene ble pasienter som fikk seponert behandling med

lymfocytall under nedre grense for normalområdet (LLN, $0,9 \times 10^9/\text{liter}$) overvåket til lymfocytallet var gjenopprettet til LLN.

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 lymfocytall (ALC) under behandling før seponering av behandling. Anslått andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (absolutt lymfocytall $\geq 0,9 \times 10^9/\text{liter}$) 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) $\geq 910 \text{ celler}/\text{mm}^3$ ($0,9 \times 10^9/\text{liter}$) fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)



Merk: $500 \text{ celler}/\text{mm}^3$, $800 \text{ celler}/\text{mm}^3$, $910 \text{ celler}/\text{mm}^3$ tilsvarer henholdsvis $0,5 \times 10^9/\text{liter}$, $0,8 \times 10^9/\text{liter}$ og $0,9 \times 10^9/\text{liter}$.

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 ^a	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)

^a Pasienter med absolutt lymfocytall $< 0,9 \times 10^9/\text{liter}$ og $\geq 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ 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 ^a	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)
--	--	----------------------	----------------------

^a Pasienter med absolutt lymfocytall $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ og $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ 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 ^a	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)

^a Pasienter med absolutt lymfocytall $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ 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 forsøkspersoner og CONFIRM med 1417 pasienter) med pasienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Pasienter med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene.

Effekt (se tabell 4) 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-undersøkelse (MR) 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 ≥ 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 ≥ 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 disse to endepunktene: det primære endepunktet i DEFINE-studien, andelen av pasienter som fikk anfall etter 2 år; og det primære endepunktet i CONFIRM-studien, årlig anfallshyppighet (ARR) etter 2 år.

Tabell 4: Kliniske endepunkter og MR-endepunkter for studiene DEFINE og CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Glatirame r-acetat
Antall pasienter	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 funksjonsnedsettel se	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 funksjonsnedsettel se	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 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		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Glatirame r-acetat
(95 % KI)					

^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

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 betainterferon, 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 dimethyl fumarate harde enterokapsler inneholder pellets 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 totalt 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 ^{14}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_2 som den viktigste eliminasjonsveien.

Eliminasjon

Ekspirasjon av CO_2 er den viktigste eliminasjonsveien for dimetylfumarat og utgjør 60 % av dosen. Renal og fekal eliminasjon 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 dimetylfumarat 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.

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.

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_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/liter, $\text{AUC}_{0-12\text{t}}$: $3,62 \pm 1,16$ timer.mg/liter, som tilsvarer samlet daglig AUC på 7,24 timer.mg/liter).

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.

Gentoksisitet

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 Levdigcelleadenom 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 under 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. Studien av kronisk toksisitet 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. Interstiell 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.

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

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.

Toksisitet hos juvenile dyr

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 observert 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 Hjelpestoffer

Kapselinnhold (enterodrasjerte pellets)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Silika (kolloidal vannfri)
Magnesiumstearat
Metakrylsyre-metylmetakrylatkopolymer (1:1)
Metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Trietylsitrat
Talkum

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Indigokarmin (E 132)

Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)
Renset vann (kun 240 mg kapsler)

Trykkfarge på kapselen (svart blekk)

Skjellakk
Propylenglykol
Ammoniumhydroksid
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 mg harde enterokapsler

14 harde enterokapsler i PVC/PE/PVdC aluminiumsblisterpakninger og endoseblisterpakninger og hvite bokser av høydensitetspolyetylen (HDPE) med en hvit, ugjennomsiktig skrukork av polypropylen med aluminiumsførsegling som inneholder 14 eller 60 harde enterokapsler.

240 mg harde enterokapsler

56 eller 168 harde enterokapsler i PVC/PE/PVdC aluminiumsblisterpakninger og endoseblisterpakninger og hvite bokser av høydensitetspolyetylen (HDPE) med en hvit, ugjennomsiktig skrukork av polypropylen med aluminiumsførsegling som inneholder 56 eller 168 harde enterokapsler.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002
EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008
EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2024

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungarn

Viatrix Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hessen
Tyskland

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 forskriving (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 milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

14 enterokapsler, harde

14 x 1 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dimethyl fumarate Mylan 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**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

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

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

56 harde enterokapsler, harde

56 x 1 harde enterokapsler, harde

168 harde enterokapsler, harde

168 x 1 harde enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dimethyl fumarate Mylan 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**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

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

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

14 enterokapsler, harde

60 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dimethyl fumarate Mylan 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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

14 enterokapsler, harde
60 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

56 enterokapsler, harde

168 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

17. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

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

Enterokapsler, harde

56 enterokapsler, harde

168 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før 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.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde
dimetylfumarat

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

1. Hva Dimethyl fumarate Mylan er og hva det brukes mot

Hva Dimethyl fumarate Mylan er

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

Hva Dimethyl fumarate Mylan brukes mot

Dimethyl fumarate Mylan 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 (attakker) 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 Mylan virker

Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan

Bruk ikke Dimethyl fumarate Mylan

- **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 Mylan kan påvirke **antallet hvite blodceller, nyrer og lever**. Før du begynner å ta Dimethyl fumarate Mylan, 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 Mylan 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 Mylan. 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 som kalles Fanconis syndrom med 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 tørstere 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

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 10 år fordi det ikke finnes noen tilgjengelig informasjon for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Dimethyl fumarate Mylan

Snakk 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 **kjemoterapi (cellegift)**, **immundempende midler** eller andre **legemidler som brukes til å behandle MS**
- **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 Mylan 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 Mylan sammen med alkohol

Inntak av mer enn en liten mengde (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 Mylan, 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

Det er begrenset informasjon om virkningen av dette legemidlet på det ufødte barnet, hvis det brukes under graviditet. Ikke bruk Dimethyl fumarate Mylan hvis du er gravid uten at du først har snakket med legen din og dette legemidlet er helt nødvendig for deg.

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Dimethyl fumarate Mylan vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Dimethyl fumarate Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Dimethyl fumarate Mylan

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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan

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 Mylan

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 Mylan 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 Mylan, 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 tilgjengelig 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 Mylan og kontakt lege umiddelbart**

Andre bivirkninger

Svært vanlige (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 Dimethyl fumarate Mylan 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 (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, varmekfølelse
- 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 leverenzymer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

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

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1 000 personer)

- leverbetennelse og økning i nivået av leverenzymer (*ALAT eller ASAT i kombinasjon med bilirubin*)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- 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 menstruasjonssmerter.

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 Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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 Mylan

- Virkestoff er dimetylfumarat
Dimethyl fumarate Mylan 120 mg: Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg: Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se pkt. 2 "Dimethyl fumarate Mylan inneholder natrium"), talkum, silika (kolloidal vannfri), magnesiumstearat, trietylsitrat, metakrylsyre-metylmetakrylatkopolymer (1:1), metakrylsyre-

etylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %, gelatin, titandioksid (E 171), indigokarmin (E 132), gult jernoksid (E 172), skjellakk, propylenglykol, ammoniumhydroksid, svart jernoksid (E 172) og rensset vann (kun 240 mg kapsler).

Hvordan Dimethyl fumarate Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Dimetyl fumarate Mylan 120 mg enterokapsler, harde, (enterokapsler) er blågrønne og hvite kapsler, med påtrykt 'MYLAN' over 'DF 120' som inneholder hvite til off-white enterodrasjerte pellets, og er tilgjengelige i blisterpakninger med 14 kapsler, endoseblisterpakninger med 14 kapsler og plastbokser med 14 eller 60 kapsler.

Dimetyl fumarate Mylan 240 mg enterokapsler, harde, (enterokapsler) er blågrønne kapsler, med påtrykt 'MYLAN' over 'DF 240' som inneholder hvite til off-white enterodrasjerte pellets, og er tilgjengelige i blisterpakninger med 56 eller 168 kapsler, endoseblisterpakninger med 56 eller 168 kapsler og plastbokser med 56 eller 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland.

Tilvirkere

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900,
Ungarn

Viatri Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hessen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Irland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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