

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dimethyl fumarate Accord 120 mg hårda enterokapslar
Dimethyl fumarate Accord 240 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dimethyl fumarate Accord 120 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller 120 mg dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller 240 mg dimetylfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel (enterokapsel)

Dimethyl fumarate Accord 120 mg hårda enterokapslar

Storlek "0" (cirka 21,3 x 7,5 mm) hårda gelatinkapslar med grön överdel och vit underdel, märkta med "HR1" i svart bläck på kapselns underdel och innehållande vita till benvita, runda, bikonvexa enterobelagda minitablerter som är släta på båda sidorna.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg hårda enterokapslar

Storlek "0" (cirka 21,3 x 7,5 mm) hårda gelatinkapslar med grön överdel och underdel, märkta med "HR2" i svart bläck på kapselns underdel och innehållande vita till benvita, runda, bikonvexa enterobelagda minitablerter som är släta på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dimethyl fumarate Accord är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla multipel skleros.

Dosering

Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Om en patient glömmer en dos får denne inte ta dubbel dos. Patienten kan endast ta den glömda dosen om det är 4 timmar mellan doserna. I annat fall ska patienten vänta till nästa planerade dos.

Tillfällig dosreduktion till 120 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar i

form av hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom 1 månad ska den rekommenderade underhållsdosen 240 mg två gånger dagligen återupptas.

Dimethyl fumarate Accord ska tas i samband med mat (se avsnitt 5.2) då detta kan förbättra tolerabiliteten hos de patienter som kan komma att uppleva biverkningar i form av mag-tarmbesvär eller hudrodnad (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier av dimetylfumarat hade en begränsad exponering av patienter som var 55 år och äldre, och innefattade inte ett tillräckligt antal patienter som var 65 år och äldre för att man skulle kunna avgöra om äldre patienter svarar på ett annorlunda sätt än yngre patienter (se avsnitt 5.2). Med utgångspunkt från verkningsmekanismen för den aktiva substansen finns det inga teoretiska skäl till att det skulle behövas några dosjusteringar till äldre.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Med utgångspunkt från kliniska farmakologiska studier behövs det inga dosjusteringar (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder.

Det finns begränsade data för barn i åldern 10-12 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för dimetylfumarat hos barn under 10 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Kapseln ska sväljas hel. Kapseln eller dess innehåll får inte krossas, delas, lösas upp, sugas på eller tuggas eftersom enterobeläggningen på minitabletterna förhindrar irriterande effekter på mag-tarmkanalen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Varningar och försiktighet

Blod/-laborietester

Njurfunktion

Förändringar vid laborietester av njurfunktion har setts i kliniska provningar hos patienter som behandlats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). De kliniska betydelseerna av dessa förändringar är okända. Bedömning av njurfunktion (t.ex. kreatinin, ureakväve i blodet och urinanalys) rekommenderas innan behandling inleds, efter 3 och 6 månaders behandling, därefter var sjätte till tolfte månad och när det är kliniskt befogat.

Leverfunktion

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym (≥ 3 gånger "upper limit of normal" ULN, övre normalgränsen) och förhöjning av totala bilirubinnivåer (≥ 2 gånger ULN) kan orsakas av

behandling med dimetylfumarat. Tiden till debut kan vara dagar, flera veckor eller längre. Biverkningarna avklingade efter att behandlingen avbrutits. Bedömning av nivåerna av aminotransaminaser i serum (t.ex. alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]) och totalt bilirubin rekommenderas före insättande av behandling och under behandling så som är kliniskt motiverat.

Lymfocyter

Patienter som behandlas med dimetylfumarat kan utveckla lymfopeni (se avsnitt 4.8). Innan behandling med dimetylfumarat inleds ska en aktuell differentialräkning, inklusive lymfocyter, utföras.

Om det visar sig att lymfocyttallet är lägre än det normala intervallet, bör en grundlig bedömning av möjliga orsaker göras innan behandling inleds. Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med befintligt låga lymfocyttal och försiktighet måste därför iaktas när dessa patienter behandlas. Behandling ska inte inledas hos patienter med svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$).

Efter inledd behandling måste differentialräkningar, inklusive lymfocyter, utföras var tredje månad.

På grund av ökad risk för PML rekommenderas ökad vaksamhet hos patienter med lymfopeni som följer:

- Behandlingen ska sättas ut hos patienter med långvarig svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$) som pågår i mer än 6 månader.
- Hos patienter med konstant måttligt minskade absolutantal lymfocyter $\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$ under mer än 6 månader ska nytta-riskförhållandet för behandlingen med dimetylfumarat omprövas.
- Hos patienter med lymfocyttal under den lägsta gränsen för normalvärde (LLN, lower limit of normal) såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde, rekommenderas regelbunden kontroll av absolutantal lymfocyter. Övriga faktorer som kan öka den individuella PML-risken ytterligare ska tas i beaktande (se avsnittet om PML nedan).

Lymfocyttalen ska följas upp fram till återhämtning (se avsnitt 5.1). Efter återhämtning och i frånvaro av andra behandlingsalternativ ska beslut om huruvida behandlingen efter behandlingsavbrott med dimetylfumarat ska återupptas eller inte baseras på klinisk bedömning.

Magnetresonansundersökning (MR)

Innan behandling med dimetylfumarat inleds, ska det finnas en MRT-undersökning utförd före behandlingsstarten (vanligtvis inom 3 månader) tillgänglig som referens. Behovet av ytterligare MRT-undersökningar bör beaktas i enlighet med nationella och lokala rekommendationer. MRT-undersökning kan betraktas som en del av den ökade vaksamheten när det gäller patienter med ökad risk för PML. Om det finns en klinisk misstanke om PML, bör MRT utföras omedelbart för diagnostiska syften.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML har rapporterats hos patienter som behandlats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV), vilken kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning.

Fall av PML har förekommit i samband med dimetylfumarat och andra läkemedel som innehåller fumarater vid lymfopeni (lymfocyttal under LLN). Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka risken för PML med dimetylfumarat, men risken kan dock inte uteslutas hos patienter med mild lymfopeni.

Ytterligare faktorer som kan bidra till en ökad risk för PML vid lymfopeni är:

- Dimetylfumaratbehandlingens varaktighet. Fall av PML har uppkommit efter ungefär 1 till 5 års behandling, även om det exakta förhållandet till behandlingens varaktighet är okänt.

- signifikant minskat antal CD4+ T- och särskilt CD8+ T-celler, vilka har en avgörande roll för immunförsvaret (se avsnitt 4.8) och
- tidigare immunhämmande eller immunmodulerande behandling (se nedan).

Läkare ska undersöka sina patienter för att avgöra om symtomen tyder på neurologisk dysfunktion och, om så är fallet, huruvida dessa symtom är typiska för MS eller eventuellt kan tyda på PML.

Vid första tecken eller symtom som föranleder misstanke om PML ska dimetylfumarat sättas ut och adekvata diagnostiska undersökningar, inklusive bestämning av JCV DNA i cerebrospinalvätskan (CSV) genom kvantitativ polymeraskedjereaktion (PCR)-metod, utföras. Symtomen på PML kan likna de vid MS-skov. Typiska symtom förknippade med PML varierar, utvecklas under dagar eller veckor och omfattar progressiv svaghet på en sida av kroppen eller klumpighet i extremiteterna, synrubbningar och förändringar i tänkande, minne och orienteringsförmåga som leder till förvirring och personlighetsförändringar. Läkare ska vara speciellt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker. Patienten ska också uppmanas att informera sin partner eller vårdgivare om behandlingen eftersom de kan upptäcka symtom som patienten själv inte är medveten om.

PML kan endast uppkomma om det föreligger en JCV-infektion. Det bör tas i beaktande att påverkan av lymfopeni på noggrannheten i ett serum anti-JCV-antikroppstest inte har studerats hos patienter som behandlas med dimetylfumarat. Det ska också noteras att ett negativt anti-JCV-antikroppstest (vid förekomst av normala lymfocyttal) inte utesluter risken för en påföljande JCV-infektion.

Om en patient utvecklar PML ska dimetylfumarat sättas ut permanent.

Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

Inga studier har utförts för att utvärdera effekt och säkerhet för dimetylfumarat när patienter byter från andra sjukdomsmodifierande läkemedel till dimetylfumarat. Det är möjligt att tidigare immunsuppressiv behandling bidrar till utvecklingen av PML hos dimetylfumaratbehandlade patienter.

Det har rapporterats fall av PML hos patienter som tidigare har behandlats med natalizumab för vilka PML är en etablerad risk. Läkare bör vara medvetna om att fall av PML, som uppträder som påföljd av nyligen utsatt natalizumab, kanske inte har lymfopeni.

De flesta bekräftade fallen av PML med dimetylfumarat uppträdde dessutom hos patienter med tidigare immunomodulerande behandling.

När patienter byter från ett annat sjukdomsmodifierande läkemedel till dimetylfumarat, bör halveringstiden och verkningsmekanismen för det andra läkemedlet beaktas för att undvika en additiv immuneffekt samtidigt som risken för reaktivering av MS-sjukdomen minskas. En differentialräkning rekommenderas innan dimetylfumarat sätts in och regelbundet under behandling (se Blod-/laborietester ovan).

Svårt nedsatt njur- eller leverfunktion

Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion och därför måste försiktighet iaktas när det gäller dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Svår aktiv mag-tarmsjukdom

Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med svår aktiv mag-tarmsjukdom och försiktighet måste därför iaktas när det gäller dessa patienter.

Hudrodnad

I kliniska prövningar fick 34 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat hudrodnad. Hos de flesta av dessa patienter var allvarlighetsgraden för hudrodnaden lindrig eller måttlig. Data från studier på friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. En kort behandling med 75 mg acetylsalicylsyra utan enterobeläggning kan vara fördelaktig för patienter med oacceptabel hudrodnad (se avsnitt 4.5). I två studier på friska frivilliga försökspersoner reducerades uppkomsten och svårighetsgraden av hudrodnad under doseringsperioden.

I kliniska prövningar fick 3 patienter av totalt 2 560 patienter som behandlades med dimetylfumarat allvarliga hudrodnadssymtom som troligen var överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner. Dessa biverkningar var inte livshotande, men ledde till sjukhusinläggning. Förskrivare och patienter bör vara vaksamma på denna risk i händelse av svåra hudrodnadsreaktioner (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

Fall med anafylaxi/anafylaktoid reaktion har rapporterats efter administrering av dimetylfumarat efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Symtomen kan inkludera dyspné, hypoxi, hypotoni, angioödem, hudutslag eller urtikaria. Mekanismen för anafylaxi orsakad av dimetylfumarat är okänd. Dessa reaktioner inträffar vanligen efter första dosen, men kan också inträffa när som helst under behandlingen, och kan bli svåra och livshotande. Patienterna ska informeras om att avbryta behandlingen med dimetylfumarat och omedelbart uppsöka sjukvård om de upplever tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion. Behandlingen ska inte återupptas (se avsnitt 4.8).

Infektioner

I placebokontrollerade fas3-studier var incidensen av infektioner (60 % mot 58 %) och allvarliga infektioner (2 % mot 2 %) likartad hos patienter som behandlades med dimetylfumarat respektive placebo. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska man, till följd av dimetylfumarats immunmodulerande egenskaper (se avsnitt 5.1), överväga att göra ett uppehåll i behandlingen med dimetylfumarat och göra en ny bedömning av nytta och risk innan återinsättning av behandling. Patienter som får dimetylfumarat ska uppmanas att rapportera symtom på infektion till läkare. Patienter med allvarliga infektioner får inte påbörja behandling med dimetylfumarat förrän infektionen har läkt ut.

Det observerades ingen ökad incidens av allvarliga infektioner hos patienter med lymfocytal $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ eller $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ (se avsnitt 4.8). Om behandling fortsätter trots måttlig till svår långvarig lymfopeni, kan risken för en opportunistisk infektion, inklusive PML, inte uteslutas (se avsnitt 4.4 underavsnittet om PML).

Herpes zoster-infektioner

Fall av herpes zoster har rapporterats vid användning av dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). Majoriteten av fallen var icke allvarliga. Allvarliga fall, inklusive disseminerad herpes zoster, oftalmisk herpes zoster, herpes zoster oticus, herpes zoster-infektion neurologisk, herpes zoster meningoencefalit och herpes zoster meningomyelit har dock rapporterats. Dessa biverkningar kan uppträda när som helst under behandlingen. Patienter ska monitoreras för tecken och symtom på herpes zoster, särskilt när samtidig lymfocytopeni rapporteras. Om herpes zoster uppkommer ska lämplig behandling för herpes zoster ges. Behandlingsuppehåll ska övervägas hos patienter med allvarliga infektioner tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.8).

Behandlingsstart

Behandlingen ska påbörjas gradvis för att minska uppkomsten av rodnad och gastroenterala biverkningar (se avsnitt 4.2).

Fanconis syndrom

Fall av Fanconis syndrom har rapporterats med ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumaratsyrastrar. Tidig diagnos av Fanconis syndrom och utsättning av behandlingen med dimetylfumarat är viktigt för att förhindra debut av nedsatt njurfunktion och osteomalaci, då syndromet vanligen är reversibelt. De viktigaste tecknen är proteinuri, glukosuri (med normala blodsockernivåer), hyperaminoaciduri och fosfaturi (eventuellt samtidigt med hypofosfatemi). Progression kan omfatta symtom såsom polyuri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. I sällsynta fall kan hypofosfatemisk osteomalaci med icke lokaliserad bensmärta, förhöjd alkalisk fosfatase i serum och stressfrakturer förekomma. Att notera är att Fanconis syndrom kan uppträda utan förhöjda kreatininnivåer eller låg glomerulär filtreringshastighet. Om symtomen är otydliga ska Fanconis syndrom övervägas och lämpliga undersökningar genomföras.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska behandlingar, immunsuppressiva behandlingar eller kortikosteroidbehandlingar

Dimetylfumarat har inte studerats i kombination med anti-neoplastiska eller immunhämmande läkemedel och därför måste försiktighet iakttas vid samtidig administrering. I kliniska studier av multipel skleros var den samtidiga behandlingen av skov med en kort behandlingskur med intravenösa kortikosteroider inte förenad med någon kliniskt relevant infektionsökning.

Vacciner

Samtidig administrering av icke-levande vacciner i enlighet med nationella vaccinationsprogram kan övervägas under behandling med dimetylfumarat. I en klinisk studie som omfattade totalt 71 patienter med RRMS, sågs hos patienter som stod på dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen under minst 6 månader (n = 38) eller icke-pegylet interferon under minst 3 månader (n = 33), ett jämförbart immunsvaret (definierat som ≥ 2 -faldig ökning från pre- till post-vaccinationstitern) på tetanustoxoid (revaccination) och konjugerat meningokockpolysackaridvaccin typ C (neoantigen), medan immunsvaret på olika serotyper av ett 23-valent konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (T-cellsberoende antigen) varierade i båda behandlingsgrupperna. Ett positivt immunsvaret, definierat som en ≥ 4 -faldig ökning i antikroppstitern på de tre vaccinerna, uppnåddes hos färre försökspersoner i båda behandlingsgrupperna. Små numeriska skillnader i svaret på tetanustoxoid och pneumokockpolysackarid serotyp 3 noterades till fördel för icke-pegylet interferon.

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekt och säkerhet för levande försvagade vacciner hos patienter som tar dimetylfumarat. Levande vacciner kan medföra en ökad risk för klinisk infektion och bör inte ges till patienter som behandlas med dimetylfumarat såvida inte, i undantagsfall, denna potentiella risk anses vara uppvägd av risken om individen inte blir vaccinerad.

Övriga fumarsyraderivat

Under behandling med dimetylfumarat ska samtidig behandling med andra fumarsyraderivat (topikala eller systemiska) undvikas.

Hos människa sker en omfattande metabolisering av dimetylfumarat av esteraser innan det når den systemiska cirkulationen och vidare metabolism sker via trikarboxylsyrcykeln, utan involvering av cytokrom P450 (CYP)-systemet. Inga potentiella interaktionsrisker kunde identifieras vid *in vitro* CYP-inhibitions- och -induktionsstudier, en p-glykoproteinstudie eller studier av proteinbindningen av dimetylfumarat och monometylfumarat (den primära metaboliten av dimetylfumarat).

Effekter av andra substanser på dimetylfumarat

Läkemedel som ofta används till patienter med multipel skleros, intramuskulärt interferon beta-1a och glatirameracetat, testades kliniskt avseende potentiella interaktioner med dimetylfumarat och förändrade inte den farmakokinetiska profilen för dimetylfumarat.

Belägg från studier på friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. I två studier på friska frivilliga försökspersoner som administrerades 325 mg (eller motsvarande) acetylsalicylsyra utan enterobeläggning, 30 minuter före dimetylfumarat, med dosering under 4 dagar respektive i 4 veckor, förändrades inte den farmakokinetiska profilen för dimetylfumarat. Potentiella risker förknippade med acetylsalicylsyrabehandling ska övervägas före samtidig administrering av dimetylfumarat till patienter med RRMS. Långvarig (> 4 veckor) kontinuerlig användning av acetylsalicylsyra har inte studerats (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, diuretika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller litium) kan öka potentialen för njurbiverkningar (t.ex. proteinuri, se avsnitt 4.8) hos patienter som tar dimetylfumarat (se avsnitt 4.4 Blod/-laboratorietester).

Konsumtion av måttliga mängder alkohol förändrade inte exponeringen för dimetylfumarat och förknippades inte med någon ökning av biverkningar. Konsumtion av stora mängder stark alkohol (mer än 30 % alkohol per volym) ska undvikas en timme innan och efter intag av dimetylfumarat, eftersom alkohol kan leda till ökad frekvens av gastrointestinala biverkningar.

Effekter av dimetylfumarat på andra substanser

CYP-induktionsstudier *in vitro* visade inte någon interaktion mellan dimetylfumarat och orala preventivmedel. Samtidig administrering av dimetylfumarat och en kombination av orala preventivmedel (norgestimat och etinylöstradiol) i en studie *in vivo* framkallade ingen relevant förändring av oral preventivmedelsexponering. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestogener, men någon effekt av dimetylfumarat på deras exponering förväntas inte.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter), som baserar sig på ett graviditetsregister och spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. I graviditetsregistret för dimetylfumarat har 289 prospektivt insamlade graviditetsutfall hos patienter med MS som exponerats för dimetylfumarat dokumenterats. Mediandurationen för exponering för dimetylfumarat var 4,6 gestationsveckor med begränsad exponering efter den sjätte gestationsveckan (44 graviditeter). Exponering för dimetylfumarat under så tidig graviditet tyder varken på missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet jämfört med den allmänna populationen. Risken vid längre exponering för dimetylfumarat eller exponering i senare stadier av graviditeten är inte känd.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av dimetylfumarat under graviditet. Dimetylfumarat ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och om den möjliga nyttan uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om dimetylfumarat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda

barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med dimetylfumarat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av dimetylfumarat på human fertilitet. Data från prekliniska studier tyder inte på att dimetylfumarat skulle kunna associeras med en ökad risk för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dimetylfumarat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hudrodnad (35 %) och mag-tarmbesvär (dvs. diarré [14 %], illamående [12 %], buksmärta [10 %], smärta i övre delen av buken [10 %]). Hudrodnad och mag-tarmbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) hos patienter som får hudrodnad och mag-tarmbesvär, men dessa händelser kan fortsätta att uppkomma då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De vanligast rapporterade biverkningarna som leder till behandlingsavbrott är hudrodnad (3 %) och mag-tarmbesvär (4 %).

I placebokontrollerade och okontrollerade kliniska fas 2- och fas 3-studier har totalt 2 513 patienter fått dimetylfumarat i upp till 12 år med en total exponering som motsvarar 11 318 personår. Totalt har 1 169 patienter fått minst 5 års behandling med dimetylfumarat och 426 patienter har fått minst 10 års behandling med dimetylfumarat. Erfarenheten från okontrollerade kliniska prövningar är förenlig med erfarenheten från de placebokontrollerade kliniska prövningarna.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i samband med kliniska studier, säkerhetsstudier och spontana rapporter efter marknadsintroduktion presenteras i nedanstående tabell.

Biverkningarna presenteras som MedDRA-rekommenderade termer under MedDRA-klassificeringen av organsystem. Incidensen av biverkningar nedan uttrycks enligt följande kategorier:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Gastroenterit	Vanliga
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ingen känd frekvens
	Herpes zoster	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga
	Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
	Dyspne	Ingen känd frekvens
	Hypoxi	Ingen känd frekvens
	Hypotoni	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Brännande känsla	Vanliga
Blodkär	Hudrodnad	Mycket vanliga
	Värmevallning	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Rinorré	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Mag-tarmbesvär	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Förhöjning av alaninaminotransferas	Vanliga
	Läkemedelsinducerad leverskada	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Erytem	Vanliga
	Alopeci	Vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Vanliga
Undersökningar	Ketoner uppmätta i urinen	Mycket vanliga
	Albumin i urinen	Vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar	Vanliga

Beskrivning av selekterade biverkningar

Hudrodnad

I de placebokontrollerade studierna var incidensen av hudrodnad (34 % mot 4 %) och värmevallning (7 % mot 2 %) förhöjd hos patienter som behandlades med dimetylfumarat jämfört med placebo. Hudrodnad (flush) brukar beskrivas som rodnad eller värmevallning, men kan även innefatta andra symtom (t.ex. värme, rodnad, klåda och brännande känsla). Händelser med hudrodnad tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och hos patienter som får hudrodnad kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De flesta av patienterna med hudrodnad hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Totalt avbröt 3 % av patienterna som fick dimetylfumaratbehandlingen på grund av hudrodnad. Incidensen av allvarlig hudrodnad, vilken kan kännetecknas av generaliserat erytem, hudutslag och/eller klåda, sågs hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Biverkningar i mag-tarmkanalen

Incidensen av mag-tarmbesvär (t.ex. diarré [14 % mot 10 %], illamående [12 % mot 9 %], smärta i övre delen av buken [10 % mot 6 %], buksmärta [9 % mot 4 %], kräkning [8 % mot 5 %] och dyspepsi [5 % mot 3 %]) ökade hos patienter som fick dimetylfumarat jämfört med placebo. Biverkningar i mag-tarmkanalen tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och

hos patienter som får mag-tarmbesvär kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De flesta av patienterna med mag-tarmbesvär hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Fyra procent (4 %) av patienterna som behandlades med dimetylfumarat avbröt behandlingen på grund av biverkningar i mag-tarmkanalen. Incidensen av allvarliga mag-tarmbesvär, inklusive gastroenterit och gastrit, sågs hos 1 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat (se avsnitt 4.2).

Leverfunktion

Baserat på data från placebokontrollerade studier hade majoriteten av patienterna med förhöjningar levertransaminaser som var < 3 gånger ULN. Den ökade incidensen av förhöjda levertransaminaser hos patienter som behandlades med dimetylfumarat i relation till placebo sågs främst under de första 6 månadernas behandling. Förhöjt alaninaminotransferas respektive aspartataminotransferas ≥ 3 gånger ULN, sågs hos 5 % och 2 % av patienterna som behandlades med placebo och 6 % och 2 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Behandlingsavbrotten på grund av förhöjda levertransaminaser var < 1 % och likartade hos patienter som behandlades med dimetylfumarat eller placebo. Förhöjda transaminaser på ≥ 3 gånger ULN med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin på > 2 gånger ULN observerades inte i placebokontrollerade studier.

Förhöjda leverenzymmer och fall med läkemedelsinducerad leverskada (förhöjda transaminaser ≥ 3 gånger ULN med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin > 2 gånger ULN), har rapporterats efter godkännande för försäljning efter administrering av dimetylfumarat, vilka försvann vid avbruten behandling.

Lymfopeni

I de placebokontrollerade studierna hade de flesta patienter (> 98 %) normala lymfocytantal innan behandlingen inleddes. Vid behandling med dimetylfumarat minskade de genomsnittliga lymfocytalen under det första året med en påföljande platå. I genomsnitt sjönk lymfocytalen med cirka 30 % av värdet vid behandlingens början. Medel- och medianvärden för lymfocytalen höll sig inom normala gränser. Lymfocytal på $< 0,5 \times 10^9/l$ observerades hos < 1 % av patienterna som fick placebo och 6 % av patienterna som fick dimetylfumarat. Ett lymfocytal på $< 0,2 \times 10^9/l$ observerades hos 1 patient som behandlades med dimetylfumarat och inte hos någon patient som fick placebo.

I kliniska studier (både kontrollerade och okontrollerade), hade 41 % av patienterna, som behandlades med dimetylfumarat, lymfopeni (definierad i dessa studier som $< 0,91 \times 10^9/l$). Mild lymfopeni (lymfocytal $\geq 0,8 \times 10^9/l$ och $< 0,91 \times 10^9/l$) observerades hos 28 % av patienterna, måttlig lymfopeni (lymfocytal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ och $< 0,8 \times 10^9/l$) som varade i minst sex månader observerades hos 11 % av patienterna och svår lymfopeni (lymfocytal $< 0,5 \times 10^9/l$) som varade i minst sex månader observerades hos 2 % av patienterna. I gruppen med svår lymfopeni förblev de flesta lymfocytalen $< 0,5 \times 10^9/l$ med fortsatt behandling.

I en okontrollerad prospektiv studie efter marknadsintroduktion observerades dessutom, vid vecka 48 av behandling med dimetylfumarat (n = 185), att CD4⁺ T-cellerna minskat måttligt (antal $\geq 0,2 \times 10^9/l$ till $< 0,4 \times 10^9/l$) eller kraftigt ($< 0,2 \times 10^9/l$) hos upp till 37 % respektive 6 % av patienterna, medan CD8⁺ T-cellerna minskat oftare, hos upp till 59 % av patienterna med antal $< 0,2 \times 10^9/l$ och 25 % av patienterna med antal $< 0,1 \times 10^9/l$. I kontrollerade och okontrollerade kliniska studier monitorerades patienter som avbröt dimetylfumaratbehandlingen med lymfocytal som låg under LLN avseende återhämtning av lymfocyttallet till LLN (se avsnitt 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av infektioner med John Cunningham-virus (JCV), som orsakar PML, har rapporterats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.4). PML kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning. I en av de kliniska prövningarna utvecklade 1 patient som tog dimetylfumarat PML vid långvarig svår lymfopeni (lymfocytal mestadels $< 0,5 \times 10^9/l$ i 3,5 år), med dödlig utgång. Efter

marknadsintroduktion har PML också förekommit i närvaro av måttlig och mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/l$ till $< LLN$, såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde).

I flera fall av PML där T-cellundergrupper bestämdes vid tidpunkten för PML-diagnosen observerades att CD8+ T-cellantalen minskat till $< 0,1 \times 10^9/l$, medan minskningarna av CD4+ T-cellantalen varierade (från $< 0,05$ till $0,5 \times 10^9/l$) och korrelerade mer med lymfopenins svårighetsgrad överlag ($< 0,5 \times 10^9/l$ till $< LLN$). Detta ledde till att CD4+/CD8+-förhållandet ökade hos dessa patienter.

Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka risken för PML med dimetylfumarat. Dock förekom PML också hos patienter med mild lymfopeni. Dessutom har de flesta fallen av PML efter marknadsintroduktion förekommit hos patienter > 50 år.

Herpes zoster-infektioner

Herpes zoster-infektioner har rapporterats vid användning av dimetylfumarat. I långtidsuppföljningsstudien, i vilken 1 736 MS-patienter behandlades, hade cirka 5 % en eller flera herpes zoster-händelser, varav 42 % var milda, 55 % var måttliga och 3 % var svåra. Tiden till debut från första dimetylfumaratdosen varierade från cirka 3 månader till 10 år. Fyra patienter fick allvarliga händelser, som alla gick över. De flesta patienterna, inklusive de som hade en svår herpes zoster-infektion, hade lymfocytal som var över den nedre normalvärdesgränsen. Hos de flesta patienterna med samtida lymfocytal under LLN bedömdes lymfopenin vara måttlig eller svår. Efter marknadsintroduktion har de flesta fallen av herpes zoster-infektioner varit icke allvarliga och läkt ut med behandling. Data om absolut lymfocytal (ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion är begränsade efter marknadsintroduktionen. I de fall det har rapporterats har emellertid de flesta patienterna haft måttlig ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$) eller svår ($< 0,5 \times 10^9/l$ till $0,2 \times 10^9/l$) lymfopeni (se avsnitt 4.4).

Avvikelse i laborietestresultat

I de placebokontrollerade studierna var mätningen av urinketoner (1+ eller mer) högre hos patienter som fick dimetylfumarat (45 %) jämfört med placebo (10 %). Inga kliniska konsekvenser av relevans observerades i kliniska prövningar.

Nivåer av 1,25-dihydroxyvitamin D sjönk hos dimetylfumaratbehandlade patienter jämfört med placebo (en procentuell medianminskning från baslinjen vid 2 år på 25 % respektive 15 %) och nivåerna av parathormon (PTH) steg hos dimetylfumaratbehandlade patienter jämfört med placebo (procentuell medianökning från baslinjen vid 2 år på 29 % respektive 15 %). Medelvärdena för båda parametrarna höll sig inom det normala intervallet.

En övergående ökning av genomsnittliga eosinofilvärden har setts under de 2 första månaderna av behandlingen.

Pediatrisk population

I en 96 veckor lång öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad prövning på pediatrika patienter med RRMS (n = 7 i åldern 10 till yngre än 13 år och n=71 i åldern 13 till yngre än 18 år) behandlades med 120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen under resten av behandlingen. Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter likartad den som tidigare observerats hos vuxna patienter.

Utformningen av den kliniska prövningen på pediatrika patienter skilde sig från de placebokontrollerade kliniska prövningarna på vuxna. Det kan därför inte uteslutas att utformningen av den kliniska prövningen kan ha bidragit till skillnaden i antalet biverkningar hos barn och vuxna. Gastrointestinala besvär, biverkningar i andningsvägar, bröstkorg och mediastinum samt huvudvärk och dysmenorré rapporterades oftare (≥ 10 %) i den pediatrika populationen än i den vuxna populationen. Dessa biverkningar rapporterades med följande procentandelar hos pediatrika patienter:

- Huvudvärk rapporterades hos 28 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 36 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a.
- Gastrointestinala besvär rapporterades hos 74 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 31 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. Av dessa var buksmärtor och kräkningar de vanligaste biverkningarna av dimetylfumarat.
- Biverkningar i andningsvägar, bröstkorg och mediastinum rapporterades hos 32 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 11 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. Av dessa var orofaryngeal smärta och hosta de vanligaste biverkningarna av dimetylfumarat.
- Dysmenoré rapporterades hos 17 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 7 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a.

I en liten, 24 veckor lång, öppen, okontrollerad studie på pediatrika patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år (120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen under resten av behandlingen, n = 22), följt av en förlängningsstudie i 96 veckor (240 mg två gånger dagligen, n = 20), verkade säkerhetsprofilen vara likartad den som observerats hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med dimetylfumarat har rapporterats. Symtomen som beskrivs i dessa fall var förenliga med den kända säkerhetsprofilen för dimetylfumarat. Det finns inga kända terapeutiska interventioner för att öka elimineringen av dimetylfumarat och det finns heller ingen känd antidot. I fall av överdosering rekommenderas att symptomatisk behandling sätts in så som är kliniskt motiverat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX07

Verkningsmekanism

Den mekanism genom vilken dimetylfumarat utövar de terapeutiska effekterna vid multipel skleros är ännu inte helt klarlagd. Prekliniska studier indikerar att farmakodynamiska svar på dimetylfumarat främst verkar förmedlas via aktivering av den nukleärfaktor (erytroid-härledd 2)-liknande 2 (Nrf2) transkriptionella kanalen. Det har visats att dimetylfumarat uppreglerar Nrf2-beroende antioxidantgener hos patienter (t.ex. NAD(P)H-dehydrogenas, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodynamisk effekt

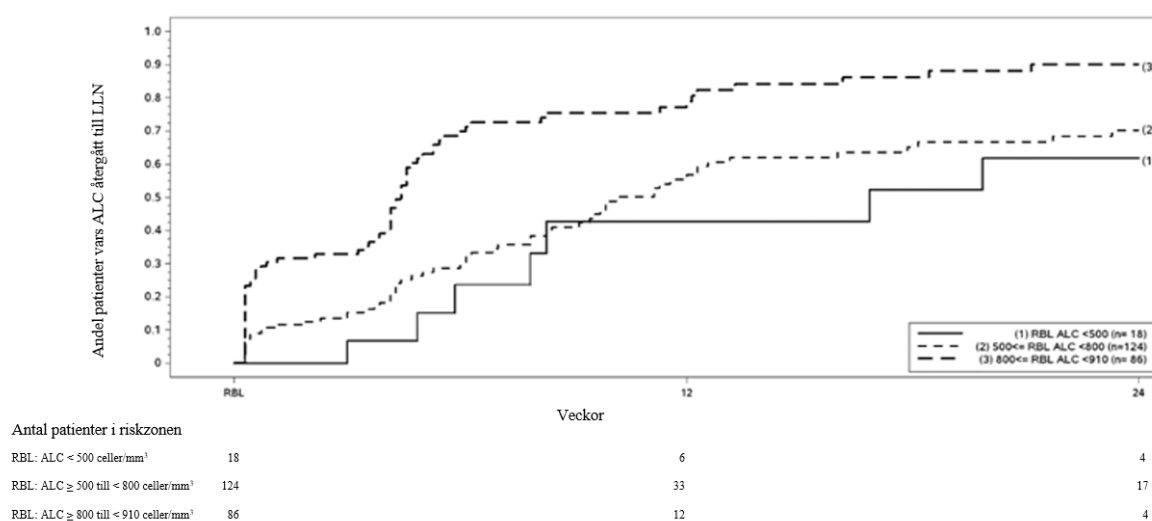
Effekter på immunsystemet

I prekliniska och kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat, den huvudsakliga metaboliten för dimetylfumarat, minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli i prekliniska modeller. I kliniska studier med psoriasispatienter påverkade dimetylfumarat lymfocytfenotyper via en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (T_H1, T_H17) och utövade påverkan gentemot antiinflammatorisk produktion (T_H2). Dimetylfumarat påvisade terapeutisk aktivitet i multipla modeller av inflammatorisk och neuroinflammatorisk skada. I fas 3-studier på MS-patienter (DEFINE, CONFIRM och

ENDORSE) sjönk de genomsnittliga lymfocytalen vid behandling med dimetylfumarat med i genomsnitt cirka 30 % av deras baslinjevärde under det första året med en påföljande plattå. I dessa studier monitorerades patienter som avbröt behandlingen med lymfocytal under den nedre normalgränsen (LLN, $0,9 \times 10^9/l$) avseende återhämtning av lymfocytalen till LLN.

Figur 1 visar andelen patienter som beräknades nå LLN baserat på Kaplan-Meier-metod utan långvarig svår lymfopeni. Baslinjevärde för återhämtning (RBL, recovery baseline) definierades som senaste ALC under behandling innan behandlingen sattes ut. Beräknad andel av patienter vars värden återgått till LLN (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/l$) vecka 12 och vecka 24, som hade mild, måttlig eller svår lymfopeni vid RBL, redovisas i tabell 1, tabell 2 och tabell 3 med 95 % punktvisa konfidensintervall. Standardfel för Kaplan-Meier-estimatoren för överlevnadsfunktion har beräknats med Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter med återhämtning till ≥ 910 celler/ mm^3 ($0,9 \times 10^9/l$) LLN från baslinjevärde för återhämtning (RBL)



Observera: 500 celler/ mm^3 , 800 celler/ mm^3 och 910 celler/ mm^3 motsvarar $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ respektive $0,9 \times 10^9/l$.

Tabell 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, mild lymfopeni vid baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med mild lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=86	Vecka 12 N=12	Vecka 24 N=4
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Patienter med ALC < $0,9 \times 10^9/l$ och $\geq 0,8 \times 10^9/l$ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 2: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, måttlig lymfopeni vid baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med måttlig lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=124	Vecka 12 N=33	Vecka 24 N=17
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Patienter med ALC < $0,8 \times 10^9/l$ och $\geq 0,5 \times 10^9/l$ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 3: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, svår lymfopeni vid baslinjevärdet för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med svår lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=18	Vecka 12 N=6	Vecka 24 N=4
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Patienter med ALC < 0,5 × 10⁹/l vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Klinisk effekt och säkerhet

Två 2-åriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (DEFINE med 1 234 patienter och CONFIRM med 1 417 patienter) med RRMS utfördes. Patienter med progressiva former av MS ingick inte i dessa studier.

Effekt (se tabell 4) och säkerhet påvisades hos patienter med från 0 till och med 5 poäng i EDSS (Expanded Disability Status Scale), vilka hade haft minst 1 skov under året före randomiseringen, eller som under 6 veckor före randomiseringen hade genomgått en hjärnundersökning med MRT som visade att det fanns minst en gadolinium-laddad (Gd+) lesion. CONFIRM-studien innehöll en ”rater-blinded” (dvs. den studieläkare/prövare som bedömde svaret på studiebehandlingen är blindad) referenskomparator i form av glatirameracetat.

I DEFINE hade patienter följande medianvärden för baslinjeegenskaper: ålder 39 år, sjukdomslängd 7,0 år och EDSS-poäng 2,0. Dessutom hade 16 % av patienterna en EDSS-poäng på > 3,5, 28 % hade ≥ 2 skov under det föregående året och 42 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 36 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+ lesioner vid baslinjen (medelantal för Gd+ lesioner 1,4).

I CONFIRM hade patienter följande medianvärden för baslinjeegenskaper: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna en EDSS-poäng på > 3,5, 32 % hade ≥ 2 skov under det föregående året och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 45 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+ lesioner vid baslinjen (medelantal för Gd+-lesioner 2,4).

Jämfört med placebo hade patienter som behandlades med dimetylfumarat en kliniskt meningsfull och statistiskt signifikant reduktion av det primära resultatmåttet i DEFINE-studien, andelen patienter med skov vid 2 år; och det primära resultatmåttet i CONFIRM-studien, årlig skovfrekvens (ARR, annualised relapse rate) vid 2 år.

Tabell 4: Kliniska resultatmätt och MRT-resultatmätt för studierna DEFINE och CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg	Glatiramer acetat
Kliniska resultatmätt^a					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig skovfrekvens	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Ratkvot (rate ratio) (95 % KI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Andel med skov	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskkvot (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 12-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg	Glatiramer acetat
Risikkvot (95 % KI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risikkvot (95 % KI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT-resultatmått^b					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Medelantal (median) nya eller nyligen förstorade T2-skador under 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Medelantal (median) av Gd-skador vid 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Oddsquot (95 % KI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Medelantal (median) nya T1-lågintensiva skador under 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aAlla analyser av kliniska resultatmått var intent-to-treat; ^bMRT-analysen gjordes på MRT-kohort

*P-värde < 0,05; **P-värde < 0,01; ***P-värde < 0,0001; #inte statistiskt signifikant

Till en öppen 8-årig förlängningsstudie utan kontroll (ENDORSE) rekryterades 1 736 lämpliga RRMS-patienter från de pivotala studierna (DEFINE och CONFIRM). Det primära syftet med studien var att undersöka långtidssäkerheten för dimetylfumarat hos patienter med RRMS. Omkring hälften av de 1 736 patienterna (909, 52 %) behandlades i 6 år eller mer. 501 patienter i de tre studierna fick fortsatt behandling med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen och 249 patienter som tidigare behandlats med placebo i DEFINE- och CONFIRM-studierna fick 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE-studien. Patienter som fortsatte med behandling två gånger dagligen behandlades i upp till 12 år.

Inga skov förekom hos över hälften av patienterna som behandlades med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE-studien. Justerad ARR för patienter som fortsatte få behandling två gånger dagligen i alla tre studierna var 0,187 (95 % KI: 0,156; 0,224) i DEFINE och CONFIRM och 0,141 (95 % KI: 0,119; 0,167) i ENDORSE. Hos patienter som tidigare behandlats med placebo minskade justerad ARR från 0,330 (95 % KI: 0,266; 0,408) i DEFINE och CONFIRM till 0,149 (95 % KI: 0,116; 0,190) i ENDORSE.

I ENDORSE-studien hade majoriteten av patienterna (> 75 %) ingen bekräftad försämring av funktionsförmågan (mätt som 6 månaders ihållande försämring av funktionsförmågan). Sammanslagna resultat från de tre studierna visade att patienter som behandlades med dimetylfumarat hade enhetliga och låga frekvenser av bekräftad försämring av funktionsförmågan, med en liten ökning av genomsnittliga EDSS-poäng i ENDORSE. MRT-analyser (fram till år 6, omfattande 752 patienter som tidigare ingått i MRT-kohorten i DEFINE- och CONFIRM-studierna) visade att majoriteten av patienterna (cirka 90 %) inte hade några Gd-laddande lesioner. Under de 6 åren kvarstod årligt justerat genomsnittligt antal nya eller nyligen förstorade T2- och nya T1-lesioner på en låg nivå.

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

I DEFINE- och CONFIRM-studierna observerades en enhetlig behandlingseffekt på skov i en delgrupp med patienter med hög sjukdomsaktivitet, medan effekten på tid fram till 3-månaders bevarad förvärrad funktionsnedsättning inte kunde fastställas tydligt. På grund av studiernas utformning definierades hög sjukdomsaktivitet på följande sätt:

- Patienter med 2 eller flera skov under ett år, och med en eller flera Gd-laddande lesioner vid MRT av hjärnan (n=42 i DEFINE; n=51 i CONFIRM) eller,
- Patienter som inte har svarat på en fullständig och adekvat kur (minst ett års behandling) med beta-interferon, har haft minst ett skov under det föregående året under pågående behandling, och minst 9 T2-hyperintensiva lesioner vid kranial MRT eller minst en Gd-laddande lesion, eller patienter med en oförändrad eller ökad skovfrekvens under det föregående året jämfört med de tidigare 2 åren (n=177 i DEFINE; n=141 i CONFIRM).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dimetylfumarat vid pediatrik RRMS har utvärderats i en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad (interferon beta-1a) studie med parallella grupper på patienter i åldern 10 till yngre än 18 år med RRMS. 150 patienter randomiserades till dimetylfumarat (240 mg två gånger dagligen peroralt) eller interferon beta-1 (30 µg i.m. en gång per vecka) i 96 veckor. Primärt effektmått var andelen studiedeltagare utan nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Det viktigaste sekundära effektmåttet var antalet nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Beskrivande statistik presenteras eftersom ingen bekräftande hypotes planerats för det primära effektmåttet.

Andelen patienter i ITT-populationen utan nya eller nyligen förstörade T2-lesioner på MRT vecka 96 jämfört med vid baslinjen var 12,8 % för dimetylfumaratgruppen jämfört med 2,8 % för interferon beta-1a-gruppen. Genomsnittligt antal nya eller nyligen förstörade T2-lesioner vecka 96 jämfört med baslinjen, justerat för antal T2-lesioner vid baslinjen samt ålder (ITT-population exklusive patienter utan MRT-mätningar), var 12,4 för dimetylfumarat och 32,6 för interferon beta-1a.

Sannolikheten för kliniskt återfall var 34 % i gruppen som fick dimetylfumarat och 48 % i gruppen som fick interferon beta-1a under den 96 veckor långa öppna studieperioden.

Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter (i åldern 13 till yngre än 18 år) som fick dimetylfumarat överensstämde kvalitativt med den som tidigare observerats hos vuxna patienter (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat dimetylfumarat genomgår snabb presystemisk hydrolys med esteraser och omvandlas till dess primära aktiva metabolit, monometylfumarat. Dimetylfumarat kan inte kvantifieras i plasma efter oral administrering av dimetylfumarat. Därför utfördes alla farmakokinetiska analyser som var relaterade till dimetylfumarat med koncentrationer av plasmamonometylfumarat. Farmakokinetiska data erhöles från patienter med multipel skleros och friska försökspersoner.

Absorption

T_{max} för monometylfumarat är 2 till 2,5 timmar. Eftersom dimetylfumarat hårda enterokapslar, innehåller minitablerter som skyddas av en enterobeläggning, sker ingen absorption förrän de lämnar magsäcken (i allmänhet efter mindre än 1 timme). Efter det att 240 mg två gånger dagligen administrerats i samband med mat, var medianmaxvärdet (C_{max}) 1,72 mg/l och den totala arean under kurvan (AUC) -exponeringen var 8,02 tim· mg/l hos patienter med multipel skleros. Totalt ökade C_{max} och AUC ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (120 mg till 360 mg). I studier på friska frivilliga försökspersoner administrerades två doser om 240 mg med 4 timmars mellanrum som en del av en regim med dosering tre gånger per dag. Detta ledde till en minimal ackumulering av exponering som gav en ökning av median- C_{max} på 12 % jämfört med doseringen två gånger dagligen

(1,72 mg/l för två gånger dagligen jämfört med 1,93 mg/l för tre gånger dagligen) utan säkerhetspåverkan.

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av dimetylfumarat. Dimetylfumarat ska dock tas i samband med mat på grund av förbättrad tolerabilitet vad gäller biverkningar i form av ansiktsrodnad eller mag-tarmbesvär (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen efter oral administrering av 240 mg dimetylfumarat varierar mellan 60 l och 90 l. Human plasmaproteinbindning av monometylfumarat brukar variera mellan 27 % och 40 %.

Metabolism

Hos människa sker en omfattande metabolisering av dimetylfumarat och mindre än 0,1 % av dosen utsöndras som oförändrat dimetylfumarat i urin. Det metaboliseras initialt av esteraser, vilka förekommer allmänt i mag-tarmkanalen, blod och vävnader, innan det når den systemiska cirkulationen. Vidare metabolism sker via trikarboxylsyrcykeln, utan involvering av cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en engångsdosstudie av 240 mg ^{14}C -dimetylfumarat identifierades glukos som den predomanta metaboliten i human plasma. Övriga cirkulerande metaboliter innefattade fumarsyra, citronsyra och monometylfumarat. Nedströmsmetabolismen av fumarsyra sker via trikarboxylsyrcykeln, med utandning av CO_2 som den primära elimineringsvägen.

Eliminering

Utandning av CO_2 är den huvudsakliga elimineringsvägen för dimetylfumarat och står för 60 % av dosen. Renal och fekal eliminering är sekundära elimineringsvägar och står för 15,5 % respektive 0,9 % av dosen.

Den terminala halveringstiden för monometylfumarat är kort (cirka 1 timme) och det finns inget cirkulerande monometylfumarat vid 24 timmar hos de flesta personer. Det uppstår ingen ackumulering av dimetylfumarat eller monometylfumarat med multipla doser av dimetylfumarat vid den terapeutiska regimen.

Linjäritet

Dimetylfumaratexponering ökar på ett ungefärligt dosproportionellt sätt med engångs- och flergångsdoser i det studerade dosintervallet på 120 mg till 360 mg.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Baserat på resultaten för ANOVA (analysis of variance), är kroppsvikt den huvudsakliga kovariaten för exponering (enligt C_{max} och AUC) när det gäller patienter med RRMS, men påverkade inte säkerhets- och effektmått som utvärderades i de kliniska studierna.

Kön och ålder hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för dimetylfumarat. Farmakokinetiken för patienter som är 65 år och äldre har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala vägen är en sekundär elimineringsväg för dimetylfumarat och står för mindre än 16 % av den administrerade dosen, gjordes ingen utvärdering av farmakokinetiken hos personer med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom dimetylfumarat och monometylfumarat metaboliseras av esteraser, utan involvering av CYP450-systemet, utfördes ingen utvärdering av farmakokinetiken hos personer med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen utvärderades i en liten öppen okontrollerad studie på patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år (n = 21). Farmakokinetiken för dimetylfumarat hos dessa ungdomar stämde överens med det som tidigare observerats hos vuxna patienter ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{tim}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, vilket motsvarar en total daglig AUC på 7,24 h.mg/l).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningarna som beskrivs i avsnitten toxikologi och reproduktionstoxicitet nedan observerades inte i kliniska studier, men sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med kliniska exponeringsnivåer.

Gentoxicitet

Dimetylfumarat och monometylfumarat var negativa i ett flertal *in vitro*-analyser (Ames, kromosomavvikelse i mammalieceller). Dimetylfumarat var negativt i mikronukleusanalysen *in vivo* på råttor.

Karcinogenes

Karcinogenicitetsstudier av dimetylfumarat utfördes i upp till 2 år på möss och råttor. Dimetylfumarat administrerades oralt vid doser på 25, 75, 200 och 400 mg/kg/dag till möss, och vid doser på 25, 50, 100 och 150 mg/kg/dag till råttor.

Hos möss ökade incidensen av cancer i njurtubuli vid 75 mg/kg/dag, vid en exponering (AUC) som motsvarade den rekommenderade dosen till människa. Hos råttor ökade incidensen av cancer i njurtubuli och testikulärt Leydigcellsadenom vid 100 mg/kg/dag, vid en exponering som var ungefär 2 gånger högre än den rekommenderade dosen till människa. Det är okänt vilken signifikans dessa fynd har för risken för människa.

Incidensen av papillom i skivepitelceller och cancer i den icke-glandulära delen av magsäcken (förmagen) ökade hos möss vid en exponering som motsvarade den rekommenderade dosen till människa och hos råttor vid en dos som understeg den rekommenderade dosen till människa (baserat på AUC). Förmagen hos gnagare saknar motsvarighet hos människa.

Toxikologi

Icke-kliniska studier på gnagare, kaniner och apor utfördes med en dimetylfumaratsuspension (dimetylfumarat i 0,8 % hydroxypropylmetylcellulosa) som administrerades med oral sondmatning. Den kroniska toxicitetsstudien på hundar utfördes med oral administrering av dimetylfumaratkapseln.

Njurförändringar sågs efter upprepad oral administrering av dimetylfumarat hos möss, råttor, hundar och apor. Återbildning av epitel i njurtubuli, vilket tyder på skada, sågs hos alla djurslag. Hyperplasi i njurtubuli sågs hos råttor vid livstidsdosering (2-årig studie). Hos hundar som fick dagliga orala doser med dimetylfumarat under 11 månader observerades den beräknade marginalen för kortikal atrofi vid 3 gånger den rekommenderade dosen baserat på AUC. Hos apor som fick dagliga orala doser med dimetylfumarat under 12 månader sågs encellsnekros vid 2 gånger den rekommenderade dosen baserat på AUC. Interstitiell fibros och kortikal atrofi sågs vid 6 gånger den rekommenderade dosen baserat på

AUC. Det är okänt vilken signifikans dessa fynd har för människa.

Hos råttor och hundar sågs en degenerering av sädesproducerande epitel i testiklarna. Fynden observerades vid ungefär den rekommenderade dosen hos råttor och vid 3 gånger den rekommenderade dosen hos hundar (på AUC-basis). Det är okänt vilken signifikans dessa fynd har för människa.

Fynd i förmagen hos möss och råttor bestod av skivepitelshyperplasi och hyperkeratos; inflammation; och skivepitelscellspapillom och cancer i studier som pågick i 3 månader eller mer. Förmagen hos möss och råttor saknar motsvarighet hos människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Oral administrering av dimetylfumarat till hanrättor vid 75, 250 och 375 mg/kg/dag före och under parning hade inga effekter på hanarnas fertilitet upp till den högsta testade dosen (minst 2 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis). Oral administrering av dimetylfumarat till honrättor vid 25, 100 och 250 mg/kg/dag före och under parning, och med fortsättning till dräktighetsdag 7, inducerade en reduktion av antalet brunststadier per 14 dagar och ökade antalet djur med förlängd diestrus vid den högsta testade dosen (11 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis). Dessa förändringar påverkade dock inte fertiliteten eller antalet livsdugliga foster som producerades.

Det har visats att dimetylfumarat passerar placentamembranet in i fostrets blod hos råttor och kaniner, med foster-moderkvoter för plasmakoncentrationer på 0,48 till 0,64 hos råttor respektive 0,1 hos kaniner. Inga missbildningar observerades vid någon dos av dimetylfumarat hos råttor eller kaniner. Administrering av dimetylfumarat vid orala doser på 25, 100 och 250 mg/kg/dag till dräktiga råttor under perioden för organogenes resulterade i biverkningar hos modern vid 4 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis, och låg fostervikt samt försenad benbildning (metatarsaler och bakbensfalanger) vid 11 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis. Den lägre fostervikten och den försenade benbildningen ansågs vara sekundära till toxicitet hos modern (lägre kroppsvikt och minskat födointag).

Oral administrering av dimetylfumarat vid 25, 75 och 150 mg/kg/dag till dräktiga kaniner under organogenes hade ingen effekt på den embryofetala utvecklingen och ledde till lägre kroppsvikt hos modern vid 7 gånger den rekommenderade dosen och en ökad abortering vid 16 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis.

Oral administrering av dimetylfumarat vid 25, 100 och 250 mg/kg/dag till råttor under dräktighet och laktation ledde till lägre kroppsvikter hos F1-avkomman, och försenad sexuell mognad hos F1-hanar vid 11 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis. Fertiliteten hos F1-avkomman påverkades inte. Den lägre kroppsvikten hos avkomman ansågs vara sekundär till toxiciteten hos modern.

Toxicitet hos unga djur

Två toxicitetsstudier på juvenila råttor som fick daglig peroral administrering av dimetylfumarat från dag 28 postnalt (PND 28) till och med PND 90–93 (motsvarande cirka 3 år och äldre hos människa) visade på liknande organtoxiciteter i njure och förmage som hos vuxna djur. I den första studien hade dimetylfumarat ingen påverkan på utveckling, kognition eller han-/hondjurens fertilitet upp till den högsta dosen på 140 mg/kg/dag (ungefär 4,6 gånger den rekommenderade dosen till människa, baserat på begränsade AUC-data för pediatrika patienter). Inte heller observerades några effekter på handjurens reproduktions-/könsorgan upp till den högsta dosen dimetylfumarat på 375 mg/kg/dag i den andra studien på juvenila hanrättor (cirka 15 gånger förmodat AUC vid rekommenderad pediatrik dos). Minskat mineralinnehåll och lägre bentäthet sågs dock i femur och ländkotor hos juvenila hanrättor. Förändringar på bendensiometri observerades också hos juvenila råttor efter peroral administrering av diroximelfumarat, en annan fumarester som metaboliseras till samma aktiva metabolit, monometylfumarat, in vivo. NOEL för densitometriförändringarna hos juvenila råttor är cirka 1,5 gånger sannolikt AUC vid rekommenderad pediatrik dos. Ett samband mellan

skelettpåverkan och lägre kroppsvikt är möjligt, men en direkt effekt kan inte uteslutas. Skelettfyndet är av begränsad relevans för vuxna patienter. Relevansen för pediatriska patienter är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller (enterobelagda minitablerter)

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid
Talk
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)
Magnesiumstearat
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1)
Trietylцитrat
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Briljantblått FCF (E133)
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Kapseltryck (svart bläck)

Schellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 mg kapslar:

14 enterokapslar i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.
14 x 1 enterokapslar i endos-blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

240 mg kapslar:

56 eller 168 enterokapslar i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.
56 x 1 eller 168 x 1 enterokapslar i endos-blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

120 mg kapslar:
EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

240 mg kapslar:
EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 april 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009, Grekland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dimethyl fumarate Accord 120 mg hårda enterokapslar
dimetylfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård enterokapsel innehåller 120 mg dimetylfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård enterokapsel

14 hårda enterokapslar

14 x 1 hårda enterokapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

Svälj kapseln hel.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Dimethyl fumarate Accord 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PVC/PE/PVDC-ALU-BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapslar
dimetylfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ska sväljas.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dimethyl fumarate Accord 240 mg hårda enterokapslar
dimetylfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård enterokapsel innehåller 240 mg dimetylfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård enterokapsel

56 hårda enterokapslar

168 hårda enterokapslar

56 x 1 hårda enterokapslar

168 x 1 hårda enterokapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

Svälj kapseln hel.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Dimethyl fumarate Accord 240 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PVC/PE/PVDC-ALU-BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapslar
dimetylfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ska sväljas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Dimethyl fumarate Accord 120 mg hårda enterokapslar
Dimethyl fumarate Accord 240 mg hårda enterokapslar
dimetylfumarat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dimethyl fumarate Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Dimethyl fumarate Accord
3. Hur du tar Dimethyl fumarate Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dimethyl fumarate Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dimethyl fumarate Accord är och vad det används för

Vad Dimethyl fumarate Accord är

Dimethyl fumarate Accord är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen **dimetylfumarat**.

Vad Dimethyl fumarate Accord används för

Dimethyl fumarate Accord används för att behandla skovvis förloppande multipel skleros (MS) hos patienter från 13 års ålder.

MS är en långvarig sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), inklusive hjärnan och ryggmärgen. Skovvis förloppande MS kännetecknas av upprepade attacker (skov) av symtom från nervsystemet. Symtomen varierar mellan olika patienter men brukar innefatta gångproblem, en känsla av dålig balans och synproblem (t.ex. dimsyn eller dubbelseende). Dessa symtom kan försvinna helt när skovet är över, men vissa problem kan kvarstå.

Hur Dimethyl fumarate Accord verkar

Det förefaller som om Dimethyl fumarate Accord verkar genom att hindra kroppens försvarssystem från att skada hjärnan och ryggmärgen. Detta kan även hjälpa till att fördröja framtida försämring av din MS.

2. Vad du behöver veta innan du tar Dimethyl fumarate Accord

Ta inte Dimethyl fumarate Accord

- **om du är allergisk mot dimetylfumarat** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- **om du misstänks lida av en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller om du har bekräftad PML.**

Varningar och försiktighet

Dimethyl fumarate Accord kan påverka **antalet vita blodkroppar, njurarna och levern**. Innan du börjar ta Dimethyl fumarate Accord testar läkaren ditt blod för att räkna antalet vita blodkroppar samt kontrollera att njurar och lever fungerar som de ska. Läkaren testar detta regelbundet under behandlingen. Om antalet vita blodkroppar sjunker under behandlingen, kan läkaren överväga att ta ytterligare tester eller sätta ut din behandling.

Tala med läkaren innan du tar Dimethyl fumarate Accord om du har:

- en svår **njursjukdom**
- en svår **leversjukdom**
- en sjukdom i **magsäcken** eller **tarmen**
- en allvarlig **infektion** (t.ex. lunginflammation)

Herpes zoster (bältros) kan uppkomma vid behandling med Dimethyl fumarate Accord. I några fall har allvarliga komplikationer inträffat. **Du ska omedelbart informera läkaren** om du misstänker att du har symtom på bältros.

Tala med läkaren omedelbart om du anser att din MS blir värre (t.ex. svaghet eller synförändringar) eller om du upptäcker nya symtom. Detta kan vara symtom på en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML är ett allvarligt tillstånd som kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande.

En sällsynt men allvarlig njursjukdom som kallas (Fanconis syndrom) har rapporterats med ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumaratsyrastrar och som används för att behandla psoriasis (en hudsjukdom). Om du märker att du urinerar mera, är törstigare och dricker mer än vanligt, om dina muskler verkar svaga, om du bryter ett ben eller bara har värk och smärtor ska du tala med din läkare så snart som möjligt, så att detta kan utredas närmare.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 10 år eftersom inga data finns tillgängliga för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Dimethyl fumarate Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel, i synnerhet:

- läkemedel som innehåller **fumarsyrastrar** (fumarater) som används för att behandla psoriasis
- **läkemedel som påverkar kroppens immunsystem** inklusive **cytostatikabehandling, immunsuppressiva läkemedel** eller **andra läkemedel som används för att behandla MS**
- **läkemedel som påverkar njurarna inklusive** viss **antibiotika** (används för att behandla infektioner), **”vattendrivande tabletter” (diuretika)**, **vissa typer av smärtstillande läkemedel** (såsom ibuprofen och andra liknande antiinflammatoriska läkemedel och receptfria läkemedel) och läkemedel som innehåller **litium**
- om du tar Dimethyl fumarate Accord med vissa typer av vacciner (*levande vacciner*) kan du få en infektion och du ska därför undvika sådana vacciner. Läkaren kommer att avgöra om andra typer av vacciner (*icke-levande vacciner*) ska ges.

Dimethyl fumarate Accord med alkohol

Konsumtion av mer än en liten mängd (mer än 50 ml) starka alkoholhaltiga drycker (mer än 30 % alkohol per volym, t.ex. spritdrycker) ska undvikas inom en timme före och efter det att du tar Dimethyl fumarate Accord, eftersom alkohol kan påverka detta läkemedel. Det kan ge upphov till

inflammation i magsäcken (*gastrit*), särskilt hos personer som redan har lätt att få gastrit.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Det finns begränsad information om det här läkemedlets effekter på ofödda barn vid användning under graviditet. Använd inte Dimethyl fumarate Accord om du är gravid om du inte först har diskuterat det med din läkare och detta läkemedel är helt nödvändigt för dig.

Amning

Det är okänt om den aktiva substansen i Dimethyl fumarate Accord utsöndras i bröstmjolk. Din läkare ger dig råd om du ska sluta amma eller sluta använda Dimethyl fumarate Accord. Detta innebär att nyttan med amningen för barnet jämförs med nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Dimethyl fumarate Accord förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Dimethyl fumarate Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Dimethyl fumarate Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Startdos: 120 mg två gånger dagligen.

Ta startdosen de första 7 dagarna och ta sedan den vanliga dosen.

Vanlig dos: 240 mg två gånger dagligen.

Dimethyl fumarate Accord ska sväljas.

Svälj kapslarna hela med lite vatten. Du får inte dela, krossa, lösa upp, suga på eller tugga på kapseln eftersom det kan öka vissa biverkningar.

Ta Dimethyl fumarate Accord med mat – det kan hjälpa till att minska en del av de mycket vanliga biverkningarna (anges i avsnitt 4).

Om du har tagit för stor mängd av Dimethyl fumarate Accord

Om du har tagit för många kapslar **ska du genast tala med din läkare**. Du kan få biverkningar som liknar de som beskrivs nedan i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Dimethyl fumarate Accord

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd eller missad dos.

Du kan ta den missade dosen om du låter det gå minst 4 timmar mellan doserna. I annat fall väntar du tills det är dags för din nästa planerade dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Dimethyl fumarate Accord kan sänka antalet lymfocyter (en typ av vita blodkroppar). Om du har ett lågt antal vita blodkroppar kan det öka risken för infektion, inklusive risken för att få en ovanlig hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande. PML har uppkommit efter 1 till 5 års behandling och läkaren ska därför fortsätta att kontrollera antalet vita blodkroppar under hela behandlingen och du bör vara vaksam på eventuella symtom på PML som beskrivs nedan. Risken för PML kan vara högre om du tidigare tagit medicin som hämmar funktionen hos kroppens immunsystem.

Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Symtomen kan inkludera ny eller förvärrad svaghet i ena sidan av kroppen; klumpighet; förändringar av synen, tankeförmågan eller minnet; eller förvirring eller personlighetsförändringar eller tal- och kommunikationssvårigheter som varar längre än några dagar. Det är därför mycket viktigt att du talar med läkaren så snart som möjligt om du tror att din MS håller på att bli värre eller om du märker några nya symtom medan du behandlas med Dimethyl fumarate Accord. Tala även med din partner eller vårdgivare och informera dem om din behandling. Symtom kan uppstå som du kanske inte är medveten om själv.

→ **Kontakta genast din läkare om du får något av dessa symtom**

Svåra allergiska reaktioner

Frekvensen av svåra allergiska reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

Rodnad i ansiktet eller på kroppen (*flush*) är en mycket vanlig biverkning. Om du däremot får rodnad i ansiktet eller på kroppen tillsammans med röda utslag eller nässelfeber **och** får något av dessa symtom:

- svullnad i ansikte, läppar, mun eller tunga (*angioödem*)
- väsande andning, svårt att andas eller andfåddhet (*dyspné, hypoxi*)
- yrsel eller medvetlöshet (*hypotoni*)

kan det röra sig om en svår allergisk reaktion (*anafylaktisk reaktion*)

→ **Sluta att ta Dimethyl fumarate Accord och uppsök genast läkare**

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer)

- rodnad i ansiktet eller på kroppen, känsla av värme, hetta, sveda eller klåda (*flush*)
- lös avföring (*diarré*)
- illamående
- magsmärta eller magkramper

→ **Om du tar läkemedlet i samband med mat** kan det hjälpa till att minska ovannämnda biverkningar

Medan du tar Dimethyl fumarate Accord kan substanser som kallas ketoner, vilka produceras naturligt i kroppen, mycket ofta synas i urintest.

Tala med läkaren om hur du ska hantera dessa biverkningar. Läkaren kan eventuellt sänka dosen. Sänk inte dosen om inte läkaren säger till dig att göra det.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- inflammation i tarmarna (*gastroenterit*)
- kräkningar
- matsmältningsbesvär (*dyspepsi*)
- inflammation i magsäcken (*gastrit*)
- mag-tarmbesvär
- brännande känsla
- värmevallning, värmekänsla
- klåda i huden (*pruritus*)
- utslag
- rosa eller röda fläckar på huden (*erytem*)
- håravfall (*alopeci*)

Biverkningar som kan visa sig i blod- eller urintester

- lågt antal vita blodkroppar (*lymfopeni, leukopeni*) i blodet. Minskat antal vita blodkroppar kan betyda att kroppen har mindre förmåga att bekämpa en infektion. Om du får en allvarlig infektion (t.ex. lunginflammation) måste du genast tala med din läkare
- proteiner (*albumin*) i urinen
- förhöjning av leverenzymmer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allergiska reaktioner (*överkänslighet*)
- minskat antal blodplättar

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- leverinflammation och förhöjda nivåer av leverenzymmer (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- herpes zoster (bältros) med symtom såsom blåsor, brännande känsla, klåda eller smärta i huden, typiskt på ena sidan av överkroppen eller i ansiktet samt andra symtom såsom feber och svaghet under de tidiga stadierna av infektionen följt av domningar, klåda eller röda fläckar med svår smärta
- rinnsnuva (*rinorré*)

Barn (13 år och äldre) och ungdomar

Biverkningarna som anges ovan gäller även barn och ungdomar.

Vissa biverkningar rapporterades oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna, t.ex. huvudvärk, magsmärta eller magkramper, illamående (*kräkningar*), halsont, hosta och smärtsamma menstruationer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dimethyl fumarate Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och varje blister efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Accord 120 mg: En kapsel innehåller 120 mg dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg: En kapsel innehåller 240 mg dimetylfumarat.

Övriga innehållsämnen är:

Kapselinnehåll (enterobelagda minitablerter): Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid, talk, kroskarmellosnatrium, kiseldioxid (kolloidal, vattenfri), magnesiumstearat, metakrylsyra-metylmakrylatsampolymer (1:1), trietylцитrat, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %

Kapselhölje: Gelatin, titandioxid (E171), briljantblått FCF (E133), svart järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Kapseltryck (svart bläck): Schellack (E904), svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid (E525).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dimethyl fumarate Accord 120 mg enterokapslar är hårda gelatinkapslar i storlek ”0” (cirka 21,3 x 7,5 mm) med grön överdel och vit underdel, märkta med ”HR1” i svart bläck på kapselns underdel och innehållande vita till benvita, runda, bikonvexa enterobelagda minitablerter som är släta på båda sidorna.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg enterokapslar är hårda gelatinkapslar i storlek ”0” (cirka 21,3 x 7,5 mm) med grön överdel och underdel, märkta med ”HR2” i svart bläck på kapselns underdel och innehållande vita till benvita, runda, bikonvexa enterobelagda minitablerter som är släta på båda sidorna.

120 mg kapslar:

14 enterokapslar i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

14 x 1 enterokapslar i endos-blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

240 mg kapslar:

56 eller 168 enterokapslar i blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

56 x 1 eller 168 x 1 enterokapslar i endos-blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC-aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.

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

Tillverkare

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009, Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.