

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde

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

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Enterokapsel, hard

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde

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

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde

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

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

Tecfidera er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra og med 13 år med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose (RRMS).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

#### Dosering

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

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

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

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

### *Spesielle populasjoner*

#### *Eldre*

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

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

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

#### *Pediatrisk populasjon*

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

Begrenset mengde data er tilgjengelig 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 Tecfidera 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 mikrotablettene 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 urinalyse) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6.-12. måned og når det er klinisk indisert.

#### *Leverfunksjon*

Legemiddelindusert leverskade, inkludert økning i leverenzymmer ( $\geq 3$  ganger øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet nivå av totalt bilirubin ( $\geq 2$  ganger ULN) kan oppstå som følge av behandling med dimetylfumarat. Dette kan oppstå 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 Tecfidera kan utvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Før oppstart av behandling med Tecfidera 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 Tecfidera vurderes på nytt.
- Hos pasienter med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet, anbefales regelmessig kontroll av absolutt lymfocytall. Ytterligere faktorer som kan øke den enkeltes risiko for PML bør vurderes (se avsnittet om PML nedenfor).

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

### Magnetisk resonans (MR)-undersøkelse

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

### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er rapportert hos pasienter som behandles med Tecfidera (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 Tecfidera, 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 Tecfidera-behandlingen – 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
- tidlige immunosuppressiv 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 Tecfidera 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 Tecfidera seponeres permanent.

#### Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten og sikkerheten av Tecfidera når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Tecfidera. 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 Tecfidera hos pasienter som tidligere hadde fått immunmodulerende behandling.

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

#### Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

#### Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

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

#### Flushing

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

I kliniske studier opplevde 3 av totalt 2560 pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat alvorlige flushing-symptomer 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 Tecfidera 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 Tecfidera og oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke startes opp igjen (se pkt. 4.8).

### Infeksjoner

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

Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytall  $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$  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 Tecfidera (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 lymfopeni. 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 beinsmerter, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer. Det er viktig å merke seg at Fanconis syndrom kan forekomme

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

### Hjelpestoffer

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

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

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

### Andre fumarsyrederivater

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

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad av esteraser før det når systemisk sirkulasjon, og videre metabolisme foregår gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten at cytokrom P450 (CYP)-systemet er involvert. Potensiell risiko for 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 multipel sklerose, intramuskulært interferon beta-1a og glatirameracetat, ble klinisk testet for mulige interaksjoner med dimetylfumarat og endret ikke den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat.

Funn fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med Tecfidera sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før Tecfidera, den farmakokinetiske profilen til Tecfidera i løpet av henholdsvis 4 dager og 4 ukers

behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av Tecfidera 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 Tecfidera (se pkt. 4.4, Blod-/laboratorieundersøkelser).

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

#### Effekter av dimetylfumarat på andre forbindelser

CYP-induksjonsstudier *in vitro* viste ingen interaksjon mellom Tecfidera og perorale antikonsepsjonsmidler. I en studie *in vivo* med samtidig administrering av Tecfidera og et kombinert peroralt antikonsepsjonsmiddel (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 Tecfidera har effekt på eksponeringen for disse.

#### Pediatrik 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 Tecfidera 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 sjetten 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 Tecfidera under graviditet. Tecfidera 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 Tecfidera skal avsluttes.

#### Fertilitet

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

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

Tecfidera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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

##### Bivirkningstabell

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

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

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

| MedDRAs organklasser                   | Bivirkning                                    | Frekvenskategori |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer    | Gastroenteritt                                | Vanlige          |
|                                        | Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) | Ikke kjent       |
|                                        | Herpes zoster                                 | Ikke kjent       |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Lymfopeni                                     | Vanlige          |
|                                        | Leukopeni                                     | Vanlige          |
|                                        | Trombocytopeni                                | Mindre vanlige   |
| Forstyrrelser i immunsystemet          | Overfølsomhet                                 | Mindre vanlige   |
|                                        | Anafylaksi                                    | Ikke kjent       |
|                                        | Dyspné                                        | Ikke kjent       |
|                                        | Hypoksi                                       | Ikke kjent       |
|                                        | Hypotensjon                                   | Ikke kjent       |
|                                        | Angioødem                                     | Ikke kjent       |
| Nevrologiske sykdommer                 | Svie                                          | Vanlige          |
| Karsykdommer                           | Flushing                                      | Svært vanlige    |
|                                        | Hetetokt                                      | Vanlige          |

|                                                           |                                  |               |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Rhinoré                          | Ikke kjent    |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Diaré                            | Svært vanlige |
|                                                           | Kvalme                           | Svært vanlige |
|                                                           | Smerter i øvre del av abdomen    | Svært vanlige |
|                                                           | Abdominale smerter               | Svært vanlige |
|                                                           | Oppkast                          | Vanlige       |
|                                                           | Dyspepsi                         | Vanlige       |
|                                                           | Gastritt                         | Vanlige       |
|                                                           | Gastrointestinal sykdom          | Vanlige       |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | Økt aspartataminotransferase     | Vanlige       |
|                                                           | Økt alaninaminotransferase       | Vanlige       |
|                                                           | Legemiddelindusert leverskade    | Ikke kjent    |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Pruritus                         | Vanlige       |
|                                                           | Utslett                          | Vanlige       |
|                                                           | Erytem                           | Vanlige       |
|                                                           | Alopesi                          | Vanlige       |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Proteinuri                       | Vanlige       |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Varmefølelse                     | Vanlige       |
| Undersøkelser                                             | Ketoner i urinen                 | Svært vanlige |
|                                                           | Albumin i urin                   | Vanlige       |
|                                                           | Redusert antall hvite blodceller | Vanlige       |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Flushing*

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

#### *Gastrointestinale 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 Tecfidera sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever gastrointestinale bivirkninger, kan disse hendelsene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Tecfidera. Hos flesteparten av pasientene som opplevde gastrointestinale bivirkninger, var alvorlighetsgraden mild eller moderat. Tecfidera ble seponert på grunn av gastrointestinale bivirkninger hos 4 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert gastroenteritt og gastritt, ble sett hos 1 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera (se pkt. 4.2).

## *Leverfunksjon*

Basert på data fra placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene med forhøyelser levertransaminaser som var  $< 3$  ganger ULN. Den økte insidensen av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i ALAT og ASAT til  $\geq 3$  ganger ULN ble sett hos henholdsvis 5 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera. Seponering på grunn av forhøyede levertransaminaser var  $< 1$  % hos pasienter som ble behandlet med Tecfidera, og tilsvarende hos pasienter som fikk placebo. Økning i transaminaser til  $\geq 3$  ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til  $> 2$  ganger ULN ble ikke observert i placebokontrollerte studier.

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

## *Lymfopeni*

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

I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 41 % av pasientene som ble behandlet med Tecfidera, lymfopeni (i disse studiene definert som  $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$ ). Mild lymfopeni (lymfocytaltall  $\geq 0,8 \times 10^9/\text{liter}$  til  $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$ ) ble observert hos 28 % av pasientene. Moderat lymfopeni (lymfocytaltall  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$  til  $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ ) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 11 % av pasientene, og alvorlig lymfopeni (lymfocytaltall  $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 2 % av pasientene. I gruppen med alvorlig lymfopeni holdt lymfocytaltallet 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 (lymfocytaltall  $\geq 0,2 \times 10^9/\text{liter}$  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 Tecfidera-behandlingen ( $n=185$ ), mens CD8-positive T-celler var hyppigere redusert, hos opptil 59 % av pasienter med lymfocytaltall  $< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$  og hos 25 % av pasienter med lymfocytaltall  $< 0,1 \times 10^9/\text{liter}$ . I kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier ble pasienter som fikk seponert behandling med Tecfidera med lymfocytaltall under LLN, overvåket til lymfocytaltallet var gjenopprettet til LLN (se pkt. 5.1).

## *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Tilfeller av infeksjon med John Cunningham-virus (JCV) som forårsaker PML, er rapportert ved bruk av Tecfidera (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. Én pasient som tok Tecfidera i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytaltall 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  $<$  LLN). 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 Tecfidera. 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 Tecfidera. I den langvarige forlengelsesstudien der 1736 pasienter med MS ble behandlet, hadde ca. 5 % av pasientene 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 Tecfidera. 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 LLN, 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 Tecfidera (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Ingen uønskede kliniske konsekvenser ble observert i kliniske studier.

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

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

### Pediatrik populasjon

I en 96-ukers, åpen, randomisert studie med aktiv kontroll ble pediatrike 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 pediatrike pasienter som den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

Designet av den pediatrike kliniske studien var forskjellig fra de placebokontrollerte kliniske studiene hos voksne. Det kan derfor ikke utelukkes at klinisk studiedesign kan ha bidratt til numeriske forskjeller i bivirkninger mellom den pediatrike og voksne populasjonen. Gastrointestinale sykdommer, sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum samt bivirkningene hodepine og dysmenoré ble rapportert hyppigere ( $\geq 10$  %) i den pediatrike populasjonen enn i den voksne populasjonen. Disse bivirkningene ble rapportert med følgende prosentandel hos pediatrike pasienter:

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

- Dysmenoré ble rapportert hos 17 % av pasientene behandlet med Tecfidera 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 Tecfidera. Symptomene som ble beskrevet i disse tilfellene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for Tecfidera. Det finnes ingen kjent terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av Tecfidera, og det finnes heller ikke noe kjent antidot. Ved overdosering anbefales oppstart av symptomatisk, støttende behandling som klinisk indisert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: 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

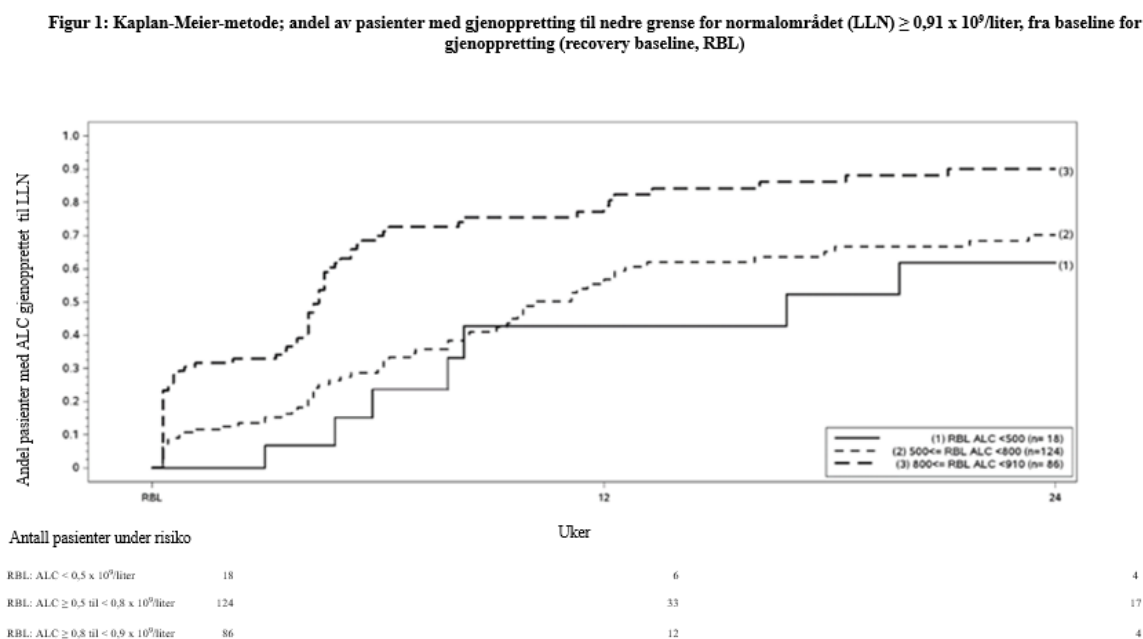
##### *Effekter på immunsystemet*

I prekliniske og kliniske studier viste dimetylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat, hovedmetabolitten til dimetylfumarat, forårsaker en betydelig redusert immuncelleaktivering og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. I kliniske studier med psoriasis-pasienter, påvirket dimetylfumarat lymfocytffentotyper gjennom en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ), og i retning antiinflammatorisk produksjon ( $T_H2$ ). Dimetylfumarat viste terapeutisk aktivitet i flere modeller av inflammatorisk og nevroinflammatorisk skade. Ved behandling med Tecfidera i fase 3-studiene hos MS-pasienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), ble lymfocytall redusert med 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 ( $LLN$ ,  $0,9 \times 10^9/liter$ ) overvåket til lymfocyttallet var gjenopprettet til  $LLN$ .

Figur 1 viser andelen av pasienter som er anslått å nå  $LLN$  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 LLN (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 % punktvis konfidensintervaller. Standardfeilen for Kaplan-Meier-estimatoren for overlevelsesfunksjonen er beregnet ved bruk av Greenwoods formel.

**Figur 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (LLN)  $\geq 0,9 \times 10^9/\text{liter}$  ( $\geq 910$  celler/ $\text{mm}^3$ ) fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)**



Merk: 500 celler/ $\text{mm}^3$ , 800 celler/ $\text{mm}^3$ , 910 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 <sup>a</sup> | Baseline<br>N = 86 | Uke 12<br>N = 12     | Uke 24<br>N = 4      |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Andel som når LLN (95 % KI)                                              |                    | 0,81<br>(0,71, 0,89) | 0,90<br>(0,81, 0,96) |

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> | Baseline<br>N = 124 | Uke 12<br>N = 33     | Uke 24<br>N = 17     |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Andel som når LLN (95 % KI)                                                 |                     | 0,57<br>(0,46, 0,67) | 0,70<br>(0,60, 0,80) |

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> | Baseline<br>N = 18 | Uke 12<br>N = 6      | Uke 24<br>N = 4      |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Andel som når LLN (95 % KI)                                                  |                    | 0,43<br>(0,20, 0,75) | 0,62<br>(0,35, 0,88) |

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (DEFINE med 1234 pasienter og CONFIRM med 1417 pasienter) med pasienter med 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 en 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  $\geq 2$  anfall i det foregående året og 42 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 36 % av pasientene som ble med i studien, Gd+-lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+-lesjoner 1,4).

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

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

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

|                                         | DEFINE  |                                            | CONFIRM |                                            |                       |
|-----------------------------------------|---------|--------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|-----------------------|
|                                         | Placebo | Tecfidera<br>240 mg<br>to ganger<br>daglig | Placebo | Tecfidera<br>240 mg<br>to ganger<br>daglig | Glatiramer-<br>acetat |
| <b>Kliniske endepunkter<sup>a</sup></b> |         |                                            |         |                                            |                       |
| Antall pasienter                        | 408     | 410                                        | 363     | 359                                        | 350                   |
| Årlig anfallshyppighet                  | 0,364   | 0,172***                                   | 0,401   | 0,224***                                   | 0,286*                |
| Relativ risiko<br>(95 % KI)             |         | 0,47<br>(0,37, 0,61)                       |         | 0,56<br>(0,42, 0,74)                       | 0,71<br>(0,55, 0,93)  |
| Andel med anfall                        | 0,461   | 0,270***                                   | 0,410   | 0,291**                                    | 0,321**               |
| Hasardratio<br>(95 % KI)                |         | 0,51<br>(0,40, 0,66)                       |         | 0,66<br>(0,51, 0,86)                       | 0,71<br>(0,55, 0,92)  |

|                                                                                           | DEFINE        |                                            | CONFIRM        |                                            |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                           | Placebo       | Tecfidera<br>240 mg<br>to ganger<br>daglig | Placebo        | Tecfidera<br>240 mg<br>to ganger<br>daglig | Glatiramer-<br>acetat |
| Andel med bekreftet 12-<br>ukers progresjon av<br>funksjonsnedsettelse                    | 0,271         | 0,164**                                    | 0,169          | 0,128 <sup>#</sup>                         | 0,156 <sup>#</sup>    |
| Hasardratio<br>(95 % KI)                                                                  |               | 0,62<br>(0,44, 0,87)                       |                | 0,79<br>(0,52, 1,19)                       | 0,93<br>(0,63, 1,37)  |
| Andel med bekreftet 24-<br>ukers progresjon av<br>funksjonsnedsettelse                    | 0,169         | 0,128 <sup>#</sup>                         | 0,125          | 0,078 <sup>#</sup>                         | 0,108 <sup>#</sup>    |
| Hasardratio<br>(95 % KI)                                                                  |               | 0,77<br>(0,52, 1,14)                       |                | 0,62<br>(0,37, 1,03)                       | 0,87<br>(0,55, 1,38)  |
| <b>MR-endepunkter<sup>b</sup></b>                                                         |               |                                            |                |                                            |                       |
| Antall pasienter                                                                          | 165           | 152                                        | 144            | 147                                        | 161                   |
| Gj.snittlig (median) antall<br>nye eller nylig forstørrede<br>T2-lesjoner i løpet av 2 år | 16,5<br>(7,0) | 3,2<br>(1,0)***                            | 19,9<br>(11,0) | 5,7<br>(2,0)***                            | 9,6<br>(3,0)***       |
| Lesjoner, gj.snittlig<br>forhold<br>(95 % KI)                                             |               | 0,15<br>(0,10, 0,23)                       |                | 0,29<br>(0,21, 0,41)                       | 0,46<br>(0,33, 0,63)  |
| Gj.snittlig (median) antall<br>Gd-lesjoner etter 2 år                                     | 1,8<br>(0)    | 0,1<br>(0)***                              | 2,0<br>(0,0)   | 0,5<br>(0,0)***                            | 0,7<br>(0,0)**        |
| Odds ratio<br>(95 % KI)                                                                   |               | 0,10<br>(0,05, 0,22)                       |                | 0,26<br>(0,15, 0,46)                       | 0,39<br>(0,24, 0,65)  |
| Gj.snittlig (median) antall<br>nye T1 hypointense<br>lesjoner i løpet av 2 år             | 5,7<br>(2,0)  | 2,0<br>(1,0)***                            | 8,1<br>(4,0)   | 3,8<br>(1,0)***                            | 4,5<br>(2,0)**        |
| Lesjoner, gj.snittlig<br>forhold<br>(95 % KI)                                             |               | 0,28<br>(0,20, 0,39)                       |                | 0,43<br>(0,30, 0,61)                       | 0,59<br>(0,42, 0,82)  |

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

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

En åpen, ikke-kontrollert, 8-årig forlengelsesstudie (ENDORSE) inkluderte 1736 kvalifiserte RRMS-pasienter fra de pivotale studiene (DEFINE og CONFIRM). Hovedformålet med studien var å vurdere sikkerheten ved langvarig bruk av Tecfidera 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 Tecfidera 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 Tecfidera 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 Tecfidera hadde konsistent og lav hyppighet av bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse med en liten økning i

gjennomsnittlig EDSS-score i ENDORSE. MR-undersøkelser (opptil år 6, omfattet 752 pasienter som tidligere hadde vært inkludert i MR-kohorten i studiene DEFINE og CONFIRM) viste at de fleste pasientene (ca. 90 %) ikke hadde gadoliniumforsterkende lesjoner. Gjennom de 6 årene forble årlig justert gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner og nye T1-lesjoner lavt.

#### *Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet*

I studiene DEFINE og CONFIRM ble det sett en konsistent behandlingseffekt på anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble klarlagt. På grunn av utformingen av studiene, ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

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

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecfidera 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 Tecfidera 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 Tecfidera. 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<sub>max</sub> for monometylfumarat er 2 - 2,5 timer. Ettersom Tecfidera harde enterokapsler inneholder mikrotabletter som er beskyttet med enterodrasjering, begynner ikke absorpsjonen før de forlater magesekken (som regel < 1 time). Etter at 240 mg ble gitt to ganger daglig sammen med mat, var median toppkonsentrasjon (C<sub>max</sub>) 1,72 mg/liter og total areal under kurven (AUC)-eksponering var

8,02 timer.mg/liter hos pasienter med multipl sklerose. Samlet økte  $C_{max}$  og AUC tilnærmet doseproporsjonalt i doseområdet som ble undersøkt (120 mg - 360 mg). Forsøkspersoner med multipl sklerose fikk to doser på 240 mg med 4 timers mellomrom som en del av et regime med dosering tre ganger daglig. Dette resulterte i en minimal akkumulering av eksponering som ga en økning i median  $C_{max}$  på 12 % i forhold til dosering to ganger daglig (1,72 mg/liter ved dosering to ganger daglig, sammenlignet med 1,93 mg/liter ved dosering tre ganger daglig) uten noen betydning for sikkerheten.

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad, og < 0,1 % av dosen utskilles som uforandret dimetylfumarat i urin. I utgangspunktet metaboliseres det av esteraser, som er utbredt i magetarmkanalen, blod og vev, før det når den systemiske sirkulasjonen. Videre metabolisme skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten medvirkning fra cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en studie med en enkeltdose av 240 mg  $^{14}\text{C}$ -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  $\text{CO}_2$  som den viktigste eliminasjonsveien.

### Eliminasjon

Ekspirasjon av  $\text{CO}_2$  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

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

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Basert på resultatene av variansanalyse (ANOVA), er kroppsvekt den viktigste kovariaten av eksponering ( $C_{max}$  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  $\geq 65$  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 Tecfidera hos disse ungdommene var sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter ( $C_{\max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/liter,  $AUC_{0-12h}$ :  $3,62 \pm 1,16$  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 Reproduksjons- og utviklingstoksisitet 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 Leydigcelleadenom i testiklene ved 100 mg/kg/dag, ved eksponering som var ca. 2 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

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

### Toksikologi

Prekliniske studier med gnagere, kanin og ape ble gjennomført med en dimetylfumaratsuspensjon (dimetylfumarat i 0,8 % hydroksypropylmetylcellulose) administrert via oral sonde. 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. Interstitiell fibrose og kortikal atrofi ble observert ved 6 ganger anbefalt dose basert på AUC. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

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

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

#### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

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, induiserte 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 målt hos juvenile rotter etter peroral administrering av diroksimelfumarat, en annen fumarsyreester som metaboliseres til den samme aktive metabolitten monometylfumarat *in vivo*. NOAEL (no observed adverse effect level) for endringene i beintetthet som ble målt hos juvenile rotter er ca. 1,5 ganger forventet AUC ved den anbefalte pediatriske dosen. En sammenheng mellom beineffektene og lavere kroppsvekt er mulig, men det kan ikke utelukkes at en direkte effekt er involvert. Beifunnene er av begrenset relevans for voksne pasienter. Relevansen for pediatriske pasienter er ikke kjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

#### Kapselinnhold (enterodrasjerte mikrotabletter)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Talkum  
Silika (kolloidal vannfri)  
Magnesiumstearat  
Trietylsitrat  
Metakrylsyremetylmetakrylatkopolymer (1:1)  
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %  
Simetikon  
Natriumlaurylsulfat  
Polysorbat 80

#### Kapselskall

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

#### Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk  
Kaliumhydroksid  
Jernoksid, svart (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

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

#### 120 mg harde enterokapsler

14 harde enterokapsler i blisterpakninger av PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.

#### 240 mg harde enterokapsler

56 eller 168 harde enterokapsler i blisterpakninger av PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/837/001  
EU/1/13/837/002  
EU/1/13/837/003

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2014  
Dato for siste fornyelse: 15. september 2023

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danmark

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

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

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

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

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

## **A. MERKING**

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

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde  
dimetylfumarat

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

Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

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

14 enterokapsler, harde

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

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/837/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tecfidera 120 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tecfidera 120 mg enterokapsler, harde  
dimetylfumarat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Biogen Netherlands B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

*Sol som et symbol*

*Måne som et symbol*

14 enterokapsler, harde

**Oral bruk**

Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**Oppbevares ved høyst 30 °C.**

**Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.**

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTERFOLIE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Tecfidera 120 mg  
dimethyl fumarate

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

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

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde  
dimetylfumarat

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

Hver harde enterokapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.

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

56 enterokapsler, harde  
168 enterokapsler, harde

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

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tecfidera 240 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**VARMEFØRSEGLET BLISTERBRETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tecfidera 240 mg enterokapsler, harde  
dimetylfumarat

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Biogen Netherlands B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

*Sol som et symbol*  
*Måne som et symbol*

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTERFOLIE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Tecfidera 240 mg  
dimethyl fumarate

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

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

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- 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 Tecfidera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tecfidera
3. Hvordan du bruker Tecfidera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tecfidera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Tecfidera er og hva det brukes mot**

#### **Hva Tecfidera er**

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

#### **Hva Tecfidera brukes mot**

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

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

#### **Hvordan Tecfidera virker**

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Tecfidera**

#### **Bruk ikke Tecfidera**

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

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

**Snakk med lege** før du bruker Tecfidera dersom du har:

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

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

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 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 brenner 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 Tecfidera

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

## Inntak av Tecfidera sammen med alkohol

Inntak av mer enn en liten mengde (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 Tecfidera, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan føre til betennelse i magesekken (*gastritt*), spesielt hos personer som er utsatt for å få gastritt.

## Graviditet og amming

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 Tecfidera 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 Tecfidera går over i morsmelk. Legen vil gi deg råd om du bør slutte å amme eller slutte å bruke Tecfidera. Dette innebærer en balansegang mellom fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

## Kjøring og bruk av maskiner

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

## Tecfidera 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 Tecfidera

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.**

Tecfidera skal inntas via munnen.

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

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

## Dersom du tar for mye av Tecfidera

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

## Dersom du har glemt å ta Tecfidera

**Du 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

Tecfidera 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 Tecfidera, 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 informasjon (ikke kjent).

Rødme i huden i ansiktet eller på kroppen (*hudrødme*) er en svært vanlig bivirkning. Hvis du imidlertid får hudrødme sammen med et rødt utslett eller elveblest **og** du får noen av disse symptomene:

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

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

→ **Slutt å ta Tecfidera og kontakt lege umiddelbart**

##### 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 Tecfidera 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, varmfølelse
- kløende hud (*pruritus*)
- utslett
- rosa eller røde flekker på huden (*erytem*)
- hårtap (*alopesi*)

**Bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver**

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

**Mindre vanlige** (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

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

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tecfidera**

**Virkestoff** er dimetylfumarat.

Tecfidera 120 mg: Hver kapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Tecfidera 240 mg: Hver kapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat.

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

### **Hvordan Tecfidera ser ut og innholdet i pakningen**

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Danmark

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**България**

ТП ЕВОФАРМА

Тел: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ

Tel: +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA

Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain, S.L.

Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS

Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: +39 02 5849901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: +3572 2 765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: +371 68 688 158

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

Tel: + 36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd.

Tel: +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH

Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 22 351 51 00

**Portugal**Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 318 8450

**România**

Johnson &amp; Johnson Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Limited

Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

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