

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tecfidera 120 mg enterokapslar, hårda

Tecfidera 240 mg enterokapslar, hårda

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tecfidera 120 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 120 mg dimetylfumarat.

Tecfidera 240 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 240 mg dimetylfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

Tecfidera 120 mg enterokapslar, hårda

Gröna och vita enterokapslar, hårda, storlek 0, märkta "BG-12 120 mg" innehåller mikrotabletter.

Tecfidera 240 mg enterokapslar, hårda

Gröna enterokapslar, hårda, storlek 0, märkta "BG-12 240 mg" innehåller mikrotabletter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (se avsnitt 5.1 för viktig information om populationer för vilka effekt har fastställts).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

Tillfällig dosreduktion till 120 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar i form av hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom 1 månad ska den rekommenderade underhållsdosen 240 mg två gånger dagligen återupptas.

Tecfidera ska tas i samband med mat (se avsnitt 5.2) då detta kan förbättra tolerabiliteten hos de patienter som kan komma att

uppleva biverkningar i form av mag-tarmbesvär eller hudrodnad (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tecfidera hos barn och ungdomar i åldern 10 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig data finns beskrivna i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen

doseringsrekommendation kan fastställas. Det finns ingen relevant användning av Tecfidera för barn som är under 10 år för indikationen skovvis förlöpande multipel skleros.

Administreringsätt

För oral användning.

Kapseln ska sväljas hel. Kapseln eller dess innehåll får inte krossas, delas, lösas upp, sugas på eller tuggas eftersom enterobeläggningen på mikrotabletterna förhindrar irriterande effekter på tarmen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Varningar och försiktighet

Blod/-laboratorietester

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

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym (≥ 3 gånger "upper limit of normal" ULN, övre normalgränsen) och förhöjning av totala bilirubinnivåer (≥ 2 gånger ULN) kan orsakas av behandling med dimetylfumarat. Tiden till debut kan vara direkt, flera veckor eller längre. Biverkningarna avklingade efter att behandlingen avbrutits. Bedömning av nivåerna av aminotransaminaser i serum (t.ex. alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]) och totalt bilirubin rekommenderas före insättande av behandling och under behandling så som är kliniskt motiverat.

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

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

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

På grund av ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) rekommenderas ökad vaksamhet hos patienter med lymfopeni som följer:

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

Lymfocyttalet ska följas upp fram till återhämtning. Vid återhämtning och i frånvaro av andra behandlingsalternativ, bör besluten om huruvida behandlingen efter behandlingsavbrott med Tecfidera ska återupptas eller inte baseras på klinisk bedömning.

Magnetresonansundersökning (MR)

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

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

- Tecfidera-behandlingens varaktighet. Fall av PML har uppkommit efter ungefär 1 till 5 års behandling, även om det exakta förhållandet till behandlingens varaktighet är okänt.
- signifikant minskat antal CD4+ T- och särskilt CD8+ T-celler, vilka har en avgörande roll för immunförsvaret (se avsnitt 4.8) och
- tidigare immunhämmande eller immunmodulerande behandling (se nedan).

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

Vid första tecken eller symtom som föranleder misstanke om PML ska Tecfidera sättas ut och adekvata diagnostiska undersökningar, inklusive bestämning av JCV DNA i cerebrospinalvätskan (CSV) genom kvantitativ polymeraskedjereaktion (PCR) -metod, utföras.

Symtomen på PML kan likna de vid MS-skov. Typiska symtom förknippade med PML varierar, utvecklas under dagar eller veckor och omfattar progressiv svaghet på en sida av kroppen eller klumpighet i extremiteterna, synrubbningar och förändringar i tänkande, minne och orienteringsförmåga som leder till förvirring och personlighetsförändringar. Läkare ska vara speciellt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker. Patienten ska också uppmanas att informera sin partner eller vårdgivare om behandlingen eftersom de kan upptäcka symtom som patienten själv inte är medveten om.

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

Om en patient utvecklar PML ska Tecfidera sättas ut permanent.

Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

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

Det har förekommit fall av PML hos patienter som tidigare har behandlats med natalizumab för vilka PML är en etablerad risk.

Läkare bör vara medvetna om att fall av PML, som uppträder som påföljd av nyligen utsatt natalizumab, kanske inte har lymfopeni.

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

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

Svårt nedsatt njur- och leverfunktion

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

Svår aktiv mag-tarmsjukdom

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

Hudrodnad

I kliniska prövningar fick 34 % av patienterna som behandlades med Tecfidera hudrodnad. Hos de flesta av dessa patienter var allvarlighetsgraden för hudrodnaden lindrig eller måttlig. Data från

studier på friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. En kort behandling med 75 mg acetylsalicylsyra utan enterobeläggning kan vara fördelaktig för patienter med oacceptabel hudrodnad (se avsnitt 4.5). I två studier på friska frivilliga försökspersoner reducerades uppkomsten och svårighetsgraden av hudrodnad under doseringsperioden.

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

Anafylaktiska reaktioner

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

Infektioner

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

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

Herpes zoster-infektioner

Fall av herpes zoster har förekommit vid användning av Tecfidera. Majoriteten av fallen var icke allvarliga. Allvarliga fall, inklusive disseminerad herpes zoster, oftalmisk herpes zoster, herpes zoster oticus, herpes zoster-infektion neurologisk, herpes zoster meningoencefalit och herpes zoster meningomyelit har dock rapporterats. Dessa händelser kan uppträda när som helst under behandlingen. Monitorera patienter som behandlas med Tecfidera för tecken och symtom på herpes zoster, särskilt när samtidig lymfocytopeni rapporteras. Om herpes zoster uppkommer ska

lämplig behandling för herpes zoster ges. Överväg ett behandlingsuppehåll med Tecfidera hos patienter med allvarliga infektioner tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.8).

Behandlingsstart

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

Fanconis syndrom

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekt och säkerhet för levande försvagade vacciner hos patienter som tar Tecfidera. Levande vacciner kan medföra en ökad risk för klinisk infektion och

bör inte ges till patienter som behandlas med Tecfidera såvida inte, i undantagsfall, denna potentiella risk anses vara uppvägd av risken om individen inte blir vaccinerad.

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

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

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

Belägg från studier på friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med Tecfidera sannolikt är prostaglandinmedierad. I två studier på friska frivilliga försökspersoner som administrerades 325 mg (eller motsvarande) acetylsalicylsyra utan enterobeläggning, 30 minuter före Tecfidera, med dosering under 4 dagar respektive i 4 veckor, förändrades inte den farmakokinetiska profilen för Tecfidera. Potentiella risker förknippade med acetylsalicylsyrabehandling ska övervägas före

samtidig administrering av Tecfidera till patienter med skovvis förlöpande MS. Långvarig (> 4 veckor) kontinuerlig användning av acetylsalicylsyra har inte studerats (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av dimetylfumarat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel (se avsnitt 4.5). Tecfidera ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt och om den möjliga nyttan uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om dimetylfumarat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Tecfidera efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tecfidera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier har utförts på förmågan

att framföra fordon och använda maskiner. Inga potentiella effekter på denna förmåga har emellertid befunnits relaterade till dimetylfumarat i kliniska studier.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 10\%$) för patienter som behandlades med dimetylfumarat var hudrodnad och mag-tarmbesvär (dvs. diarré, illamående, buksmärta, smärta i övre delen av buken). Hudrodnad och mag-tarmbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) hos patienter som får hudrodnad och mag-tarmbesvär, men dessa händelser kan fortsätta att uppkomma då och då under hela behandlingen med Tecfidera. De vanligast rapporterade biverkningarna som ledde till avbrott (incidens $>1\%$) hos patienter som behandlades med Tecfidera var hudrodnad (3 %) och mag-tarmbesvär (4 %).

I placebokontrollerade och okontrollerade kliniska studier har totalt 2 468 patienter fått Tecfidera och följts i perioder på upp till 4 år med en total exponering som motsvarar 3 588 personår. Cirka 1 056 patienter har fått mer än 2 års behandling med Tecfidera. Erfarenheten från okontrollerade kliniska prövningar är förenlig med erfarenheten från de placebokontrollerade kliniska prövningarna.

Sammanfattning i tabellform över biverkningar

Biverkningar, vilka rapporterades mer frekvent för patienter som behandlades med Tecfidera jämfört med placebo, presenteras i

nedanstående tabell. Dessa data kommer från 2 pivotala, placebokontrollerade, dubbelblinda, kliniska fas 3-prövningar med totalt 1 529 patienter som behandlats med Tecfidera i upp till 24 månader med en total exponering på 2 371 personår (se avsnitt 5.1). Frekvenserna som beskrivs i nedanstående tabell baseras på 769 patienter som behandlats med Tecfidera 240 mg två gånger dagligen och 771 patienter som behandlats med placebo.

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

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

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Gastroenterit	Vanliga
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ingen känd frekvens
	Herpes zoster ¹	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
	Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion ¹	Ingen känd frekvens
	Dyspne ¹	Ingen känd frekvens
	Hypoxi ¹	Ingen känd frekvens
	Hypotoni ¹	Ingen känd frekvens
	Angioödem ¹	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Brännande känsla	Vanliga
Blodkärl	Hudrodnad	Mycket vanliga
	Värmevallning	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Mag-tarmbesvär	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Förhöjning av alaninaminotransferas	Vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
	Läkemedelsinducerad leverskada ¹	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Erytem	Vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Vanliga
Undersökningar	Ketoner uppmätta i urinen	Mycket vanliga
	Albumin i urinen	Vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar	Vanliga

¹ Biverkningar som endast rapporterats efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av selekterade biverkningar

Hudrodnad

I de placebokontrollerade studierna var incidensen av hudrodnad (34 % mot 4 %) och värmevallning (7 % mot 2 %) förhöjd hos patienter som behandlades med Tecfidera jämfört med placebo. Hudrodnad (flush) brukar beskrivas som rodnad eller värmevallning, men kan även innefatta andra symtom (t.ex. värme, rodnad, klåda och brännande känsla). Händelser med

hudrodnad tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och hos patienter som får hudrodnad kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med Tecfidera. De flesta av patienterna med hudrodnad hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Totalt avbröt 3 % av patienterna som fick Tecfidera behandlingen på grund av hudrodnad. Incidensen av allvarlig hudrodnad, vilken kan kännetecknas av generaliserat erytem, hudutslag och/eller klåda, sågs hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med Tecfidera (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Mag-tarmkanal

Incidensen av mag-tarmbesvär (t.ex. diarré [14 % mot 10 %], illamående [12 % mot 9 %], smärta i övre delen av buken [10 % mot 6 %], buksmärta [9 % mot 4 %], kräkning [8 % mot 5 %] och dyspepsi [5 % mot 3 %]) ökade hos patienter som fick Tecfidera jämfört med placebo. Mag-tarmbesvär tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och hos patienter som får mag-tarmbesvär kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med Tecfidera. De flesta av patienterna med mag-tarmbesvär hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Fyra procent (4 %) av patienterna som behandlades med Tecfidera avbröt behandlingen på grund av mag-tarmbesvär. Incidensen av allvarliga mag-tarmbesvär, inklusive gastroenterit och gastrit, sågs hos 1 % av patienterna som behandlades med Tecfidera (se avsnitt 4.2).

Leverfunktion

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

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

Lymfopeni

I de placebokontrollerade studierna hade de flesta patienter (> 98 %) normala lymfocytvärden innan behandlingen inleddes. Vid behandling med Tecfidera minskade de genomsnittliga lymfocyttalen under det första året med en påföljande plåtå. I genomsnitt sjönk lymfocyttalen med cirka 30 % av värdet vid behandlingens början. Medel- och medianvärden för lymfocyttalen höll sig inom normala gränser. Lymfocyttal på $< 0,5 \times 10^9/l$

observerades hos < 1 % av patienterna som fick placebo och 6 % av patienterna som fick Tecfidera. Ett lymfocyttal på < $0,2 \times 10^9/l$ observerades hos 1 patient som behandlades med Tecfidera och inte hos någon patient som fick placebo.

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

I en okontrollerad prospektiv studie efter marknadsintroduktion observerades dessutom, vid vecka 48 av behandling med Tecfidera (n=185), att CD4+ T-cellerna minskat måttligt (antal $\geq 0,2 \times 10^9/l$ till < $0,4 \times 10^9/l$) eller kraftigt (< $0,2 \times 10^9/l$) hos upp till 37 % respektive 6 % av patienterna, medan CD8+ T-cellerna minskat oftare, hos upp till 59 % av patienterna med antal om < $0,2 \times 10^9/l$ och 25 % av patienterna med antal om < $0,1 \times 10^9/l$.

Infektioner, inklusive PML och opportunistiska infektioner

Fall av infektioner med John Cunningham-virus (JCV), som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats med Tecfidera (se avsnitt 4.4). PML kan vara dödlig eller leda till

svår funktionsnedsättning. I en av de kliniska prövningarna utvecklade en patient som tog Tecfidera PML vid långvarig svår lymfopeni (lymfocytantal mestadels $< 0,5 \times 10^9/l$ i 3,5 år), med dödlig utgång. Efter marknadsintroduktion har PML också förekommit i närvaro av måttlig och mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/l$ till $< LLN$, såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde).

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

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

Herpes zoster-infektioner har rapporterats vid användning av Tecfidera. I en pågående långtids uppföljningsstudie i vilken 1 736 MS-patienter behandlas med Tecfidera hade cirka 5 % en eller flera herpes zoster-händelser. Majoriteten av dessa var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. De flesta patienterna, inklusive de som hade en svår herpes zoster-infektion, hade lymfocytantal som var över den nedre normalvärdesgränsen. Hos de flesta patienterna med samtidiga lymfocytantal under LLN bedömdes lymfopenin vara måttlig eller svår. Efter marknadsintroduktion har de flesta fallen av herpes zoster-infektioner varit icke allvarliga och läkt ut med

behandling. Efter marknadsintroduktion finns det begränsad data om ALC hos patienter med herpes zoster-infektion. I de fall det har rapporterats, har emellertid de flesta patienterna haft måttlig lymfopeni ($< 0,8 \times 10^9/l$ till $0,5 \times 10^9/l$) eller svår ($< 0,5 \times 10^9/l$ till $0,2 \times 10^9/l$) lymfopeni (se avsnitt 4.4).

Avvikelser i laboratorietestresultat

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

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

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

Pediatrik population

Säkerheten för Tecfidera hos patienter under 18 år med multipel skleros har ännu inte fastställts. I en liten öppen okontrollerad studie under 24 veckor på pediatrika patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) i åldern 13 till 17 år (120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen

under resten av behandlingen: säkerhetspopulation, n = 22), följt av en förlängningsstudie i 96 veckor (240 mg två gånger dagligen: säkerhetspopulation n = 20), liknade säkerhetsprofilen den som observerats hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: L04AX07

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Effekter på immunsystemet

I prekliniska och kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat, den huvudsakliga metaboliten för dimetylfumarat, minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli i prekliniska modeller. I kliniska studier med psoriasispatienter påverkade dimetylfumarat lymfocytfenotyper via en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (T_H1 , T_H17) och utövade påverkan gentemot antiinflammatorisk produktion (T_H2).

Dimetylfumarat påvisade terapeutisk aktivitet i multipla modeller av inflammatorisk och neuroinflammatorisk skada. I fas 3-studier på MS-patienter sjönk de genomsnittliga lymfocyttalen vid behandling med Tecfidera med i genomsnitt cirka 30 % av deras baslinjevärde under det första året med en påföljande plåtå.

Klinisk effekt och säkerhet

Två 2-åriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier [studie 1 (DEFINE) med 1 234 patienter och studie 2 (CONFIRM) med 1 417 patienter] på patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) utfördes. Patienter med progressiva former av MS ingick inte i dessa studier. Effekt (se tabell nedan) och säkerhet påvisades hos patienter med från 0 till och med 5 poäng i EDSS (Expanded Disability Status Scale), vilka hade haft minst 1 skov under året före randomiseringen, eller som under 6 veckor före randomiseringen hade genomgått en hjärnundersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT) som visade att det fanns minst en gadolinium-laddad (Gd+) lesion. Studie 2 innehöll en "rater-blinded" (dvs. den studieläkare/prövare som bedömde svaret på studiebehandlingen är blindad) referenskomparator i form av glatiramacetat.

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

I studie 2 hade patienter följande medianvärden för baslinjeegenskaper: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna en EDSS-poäng >3,5, 32 % hade ≥ 2 skov under det föregående året

och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 45 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+-lesioner vid baslinjen (medelantal för Gd+-lesioner 2,4).

Jämfört med placebo hade patienter som behandlades med Tecfidera en kliniskt meningsfull och statistiskt signifikant reduktion av: det primära resultatmålet i studie 1, andelen patienter med skov vid 2 år; och det primära resultatmålet i studie 2, årlig skovfrekvens vid 2 år.

Den årliga skovfrekvensen för glatiramacetat och placebo var 0,286 respektive 0,401 i studie 2, vilket motsvarade en minskning på 29 % ($p=0,013$), vilket är förenligt med godkänd förskrivningsinformation.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg två ggr dagligen	Placebo	Tecfidera 240 mg två ggr dagligen	Glatiramer acetat
Kliniska resultatmått^a					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig skovfrekvens	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
		0,47		0,56	0,71

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
Ratkvot (rate ratio) (95 % KI)		(0,37; 0,61)		(0,42; 0,74)	(0,55; 0,93)
Andel med skov	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskkvot (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 12-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Riskkvot (95 % KI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
Risikkvot (95 % KI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT-resultatmått^b					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Medelanta l (median) nya eller nyligen förstorade T2-skador under 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Medelanta l (median) av Gd-skador vid 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds kvot (95 % KI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
	5,7	2,0	8,1	3,8	4,5
^a Alla analyser av kliniska resultatmått var intent-to-treat; ^b MRT-analysen gjordes på MRT-kohort *P-värde <0,05; **P-värde <0,01; ***P-värde <0,0001; #inte statistiskt signifikant					

	DEFINE		CONFIRM		
Medelanta l (median) nya T1-låginte nsiva skador under 2 år	(2,0)	(1,0)***	(4,0)	(1,0)***	(2,0)**
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)
<p>^aAlla analyser av kliniska resultatmått var intent-to-treat; ^bMRT-analysen gjordes på MRT-kohort</p> <p>*P-värde <0,05; **P-värde <0,01; ***P-värde <0,0001; #inte statistiskt signifikant</p>					

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

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

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

MRT eller minst en Gd-laddande lesion, eller patienter med en oförändrad eller ökad skovfrekvens under det föregående året jämfört med de tidigare 2 åren (n=177 i DEFINE; n=141 i CONFIRM).

Pediatrik population

Tecfidera utvärderades i en prospektiv öppen okontrollerad studie på 22 pediatrika patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år (4 patienter ≤ 14 år). Studiedeltagarna fick Tecfidera 120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen i 24 veckor. Medianantalet nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner ändrades från 2 under utvärderingsperioden på 8 veckor till 0 under de sista 8 veckorna av behandlingsperioden (medianförändring -2, n = 16). Därefter följde en förlängningsstudie i ytterligare 96 veckor. Bland de 10 patienter som hade MRT-data mellan vecka 64 och vecka 72 i förlängningsstudien var medianantalet försökspersoner med nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner 0 (intervall 0,2). För hela behandlingsperioden (120 veckor) var den årliga skovfrekvensen 0,2, vilket står för en relativ minskning av antalet skov med 84,5 % (n=20; 95 % KI [66,8; 92,8], $p < 0,0001$), jämfört med året före behandlingsinsättning. Dessa data ska tolkas med försiktighet med tanke på begränsningar i studiens utformning (ingen kontrollarm, jämförelse av före och efter dosering) (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

T_{\max} för monometylfumarat är 2 till 2,5 timmar. Eftersom Tecfidera hårda enterokapslar, innehåller mikrotabletter som skyddas av en enterobeläggning, sker ingen absorption förrän de lämnar magsäcken (i allmänhet efter mindre än 1 timme). Efter det att 240 mg två gånger dagligen administrerats i samband med mat, var medianmaxvärdet (C_{\max}) 1,72 mg/l och den totala arean under kurvan (AUC) -exponeringen var 8,02 tim x mg/l hos patienter med multipel skleros. Totalt ökade C_{\max} och AUC ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (120 mg till 360 mg). I studier på friska frivilliga försökspersoner administrerades två doser om 240 mg med 4 timmars mellanrum som en del av en regim med dosering tre gånger per dag. Detta ledde till en minimal ackumulering av exponering som gav en ökning av median- C_{\max} på 12 % jämfört med doseringen två gånger dagligen (1,72 mg/l för två gånger dagligen jämfört med 1,93 mg/l för tre gånger dagligen) utan säkerhetspåverkan.

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av dimetylfumarat. Tecfidera ska dock tas i samband med mat på

grund av förbättrad tolerabilitet vad gäller biverkningar i form av ansiktsrodnad eller mag-tarmbesvär (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

Hos människa sker en omfattande metabolisering av dimetylfumarat och mindre än 0,1 % av dosen utsöndras som oförändrat dimetylfumarat i urin. Det metaboliseras initialt av esteraser, vilka förekommer allmänt i mag-tarmkanalen, blod och vävnader, innan det når den systemiska cirkulationen. Vidare metabolism sker via trikarboxylsyracykeln, utan involvering av cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en engångsdosstudie av 240 mg ¹⁴C-dimetylfumarat identifierades glukos som den predomanta metaboliten i human plasma. Övriga cirkulerande metaboliter innefattade fumarsyra, citronsyra och monometylfumarat. Nedströmsmetabolismen av fumarsyra sker via trikarboxylsyracykeln, med utandning av CO₂ som den primära elimineringsvägen.

Eliminering

Utandning av CO₂ är den huvudsakliga elimineringsvägen för dimetylfumarat och står för 60 % av dosen. Renal och fekal

eliminering är sekundära elimineringsvägar och står för 15,5 % respektive 0,9 % av dosen.

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

Linjäritet

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

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

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

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen utvärderades i en liten öppen okontrollerad studie

på patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år (n = 21).

Farmakokinetiken för Tecifidera hos dessa ungdomar stämde överens med det som tidigare observerats hos vuxna patienter (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12tim}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, vilket motsvarar en total daglig AUC på 7,24 h.mg/l).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Mutagenes

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

Karcinogenes

Karcinogenicitetsstudier av dimetylfumarat utfördes i upp till 2 år på möss och råttor. Dimetylfumarat administrerades oralt vid doser på 25, 75, 200 och 400 mg/kg/dag till möss, och vid doser på 25, 50, 100 och 150 mg/kg/dag till råttor. Hos möss ökade incidensen av cancer i njurtubuli vid 75 mg/kg/dag, vid en exponering (AUC) som motsvarade den rekommenderade dosen till människa. Hos råttor ökade incidensen av cancer i njurtubuli vid 100 mg/kg/dag, vid en exponering som var ungefär 2 gånger högre än den rekommenderade dosen till människa. Det är okänt vilken signifikans dessa fynd har för risken för människa.

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

Toxikologi

Icke-kliniska studier på gnagare, kaniner och apor utfördes med en dimetylfumaratsuspension (dimetylfumarat i 0,8 %

hydroxypropylmetylcellulosa) som administrerades med oral sondmatning. Den kroniska hundstudien utfördes med oral administrering av dimetylfumaratkapseln.

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

Oral administrering av dimetylfumarat vid 25, 75 och 150 mg/kg/dag till dräktiga kaniner under organogenes hade ingen effekt på den embryo-fetala utvecklingen och ledde till lägre kroppsvikt hos modern vid 7 gånger den rekommenderade dosen

och en ökad abortering vid 16 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller (enterobelagda mikrotabletter)

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Talk

Kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)

Magnesiumstearat

Trietylcitrat

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %

Simetikon

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Gul järnoxid (E172)

Kapseltryck (svart bläck)

Schellack

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara blistren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 mg kapslar: 14 kapslar i

PVC/PE/PVDC-PVC-aluminiumblisterförpackningar.

240 mg kapslar: 56 eller 168 kapslar i

PVC/PE/PVDC-PVC-aluminiumblisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 30 Januari 2014
Förnyat godkännande: 20 september 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2020. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.