

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg enterokapsler, harde
Hver harde enterokapsel inneholder 120 mg dimetylfumarat

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg enterokapsler, harde
Hver harde enterokapsel inneholder 240 mg dimetylfumarat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

120 mg: 20 mm (størrelse '1') hard gelatinkapsel, hvit hoveddel påtrykt '307' i svart og blå hette påtrykt 'G' i svart, fylt med hvite til off-white runde minitablerter.

240 mg: 22 mm (størrelse '0') hard gelatinkapsel, blå hoveddel påtrykt '308' i svart og blå hette påtrykt 'G' i svart, fylt med hvite til off-white runde minitablerter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Dimethyl fumarate Glenmark 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 rødming (flushing) og gastrointestinale bivirkninger. Innen 1 måned bør den anbefalte vedlikeholdsdosen på 240 mg to ganger daglig gjenopptas.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dimethyl fumarate Glenmark 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 til 12 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Sikkerhet og effekt av Dimethyl fumarate Glenmark 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 minitablettene (innholdet i kapselen) 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 Dimethyl fumarate Glenmark (se pkt. 4.8). Den kliniske betydningen av disse endringene er ikke kjent. 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 (≥ 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet nivå av totalt bilirubin (≥ 2 ganger ULN) kan oppstå som følge av behandling med dimetylfumarat. Dette kan oppstå etter noen dager, etter flere uker eller mer. Opphør av bivirkningene er observert etter seponering. 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 Dimethyl fumarate Glenmark kan utvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Før oppstart av Dimethyl fumarate Glenmark skal det utføres en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter.

Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker utføres 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 Dimethyl fumarate Glenmark 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 overvåkes inntil gjenopprettet (se pkt. 5.1). Etter gjenopprettning og hvis det ikke finnes alternative behandlinger, bør det gjøres en klinisk vurdering for å bestemme om behandlingen med Dimethyl fumarate Glenmark skal gjenopptas eller ikke.

Magnet resonans tomografi (MR)- undersøkelse

Før oppstart av behandling med Dimethyl fumarate Glenmark 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 den ekstra nøye oppfølgingen av pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart for diagnostiseringsformål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er rapportert hos pasienter som behandles med Dimethyl fumarate Glenmark (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.

Ved lymfopeni har det forekommet tilfeller av PML ved bruk av dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater (lymfocytall under nedre grense for normalområdet). Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av Dimethyl fumarate Glenmark, 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 Dimethyl fumarate Glenmark-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
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling (se nedenfor).

Leger bør vurdere om pasientenes symptomer indikerer nevrologisk dysfunksjon, og i så fall om disse symptomene er typiske for MS eller forenlig med PML.

Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med Dimethyl fumarate Glenmark 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 tiltakende 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 Dimethyl fumarate Glenmark seponeres permanent.

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

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

Når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Dimethyl fumarate Glenmark, 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 Dimethyl fumarate Glenmark og regelmessig under behandlingen (se avsnittet om Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).

Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Dimethyl fumarate Glenmark 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

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

Rødme (flushing)

I kliniske studier opplevde 34 % av pasientene som ble behandlet med Dimethyl fumarate Glenmark, rødme. Hos flesteparten av pasientene som opplevde rødme, var den mild eller moderat. Data fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at rødme 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 rødme (se pkt. 4.5). I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner ble forekomsten og alvorlighetsgraden av rødme i behandlingsperioden redusert.

I kliniske studier opplevde 3 av totalt 2560 pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat, alvorlige rødmesymptomer som sannsynligvis var overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktoide reaksjoner. Disse bivirkningene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Ved alvorlige rødme reaksjoner bør forskrivere og pasienter være oppmerksomme på denne muligheten (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Anafylaktiske reaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av anafylaksi/anafylaktoid reaksjon ved bruk av Dimethyl fumarate Glenmark (se pkt. 4.8). Symptomene kan omfatte dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett eller urtikaria. 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. Pasientene skal informeres om å seponere Dimethyl fumarate Glenmark og oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

I placebokontrollerte fase 3-studier var forekomsten av infeksjoner (60 % versus 58 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis Dimethyl fumarate Glenmark eller placebo.

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

Det var ingen økt forekomst 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 Dimethyl fumarate Glenmark (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 rødme (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 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 blodsukker nivå), hyperaminoasyreuri og fosfaturi (muligens samtidig med hypofosfatemi). Progresjon kan innebære symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhet. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hypofosfatemisk osteomalasi med ikke lokalisert beinsmerte, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer.

Det er viktig å merke seg at Fanconis syndrom kan forekomme uten økt kreatininnivå eller lav glomerulær filtrasjonshastighet. Ved uklare symptomer bør Fanconis syndrom overveies og hensiktsmessige undersøkelser utføres.

Natrium

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

Dimethyl fumarate Glenmark er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering. I kliniske studier av multipel sklerose var 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 vaksinasjonsprogrammer kan vurderes under behandling med Dimethyl fumarate Glenmark. I en klinisk studie med totalt 71 pasienter med RRMS, fikk pasienter som ble behandlet med Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg to ganger daglig i minst 6 måneder (n = 38) eller ikke-pegylert interferon i minst 3 måneder (n = 33), sammenlignbar immunrespons (definert som ≥ 2 ganger økning i titer fra før til etter vaksinerings) på tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugert meningokokk C polysakkaridvaksine (neoantigen), mens immunresponsen på ulike serotyper av en ukonjugert 23 valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (T-celleuavhengig antigen) varierte i begge behandlingsgrupper. En positiv immunrespons definert som ≥ 4 ganger økning i antistofftiter på de tre vaksinene, ble sett hos færre forsøkspersoner i begge behandlingsgruppene. Små numeriske forskjeller i respons på tetanustoksoid og pneumokokk serotype 3 polysakkarid ble registrert i favør av ikke pegylert interferon.

Det finnes ingen kliniske data på effekt og sikkerhet av levende, svekkede vaksiner hos pasienter som bruker Dimethyl fumarate Glenmark. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter som behandles med Dimethyl fumarate Glenmark 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 Dimethyl fumarate Glenmark.

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 rødme i forbindelse med Dimethyl fumarate Glenmark sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før Dimethyl fumarate Glenmark, den farmakokinetiske profilen til Dimethyl fumarate Glenmark i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av Dimethyl fumarate Glenmark 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 Dimethyl fumarate Glenmark (se pkt. 4.4, avsnittet om Blodprøver/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 Dimethyl fumarate Glenmark, da alkohol kan føre til økt hyppighet av gastrointestinale bivirkninger.

Effekter av dimetylfumarat på andre forbindelser

CYP-induksjonsstudier *in vitro* viste ingen interaksjon mellom Dimethyl fumarate Glenmark og perorale antikonsepsjonsmidler. I en studie *in vivo* med samtidig administrering av Dimethyl fumarate Glenmark 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 Dimethyl fumarate Glenmark har effekt på eksponeringen for disse.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Dimethyl fumarate Glenmark under graviditet. Dimethyl fumarate Glenmark skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, og dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om dimetylfumarat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn 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 Dimethyl fumarate Glenmark 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

Dimethyl fumarate Glenmark 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 Dimethyl fumarate Glenmark. 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 2 513 pasienter dimetylfumarat i perioder på opptil 12 år, med en samlet eksponering tilsvarende 11 318 personår. Totalt 1 169 pasienter har fått minst 5 års behandling med dimetylfumarat, og 426 har fått minst 10 års behandling med dimetylfumarat. Erfaringen fra ikke-kontrollerte, kliniske studier er i samsvar med erfaringen fra placebokontrollerte, kliniske studier.

Bivirkningstabell

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

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

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

MedDRAs organklasser	Bivirkninger	Frekvens
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
	Hetetokter	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinoré	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerte i øvre abdomen	Svært vanlige
	Abdominale smerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Vanlige
	Legemiddelindusert leverskade	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige

	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
	Alopeci	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner påvist i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urinen	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

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

Gastrointestinale bivirkninger

Forekomsten av gastrointestinale bivirkninger (f.eks. diaré [14 % versus 10 %], kvalme [12 % versus 9 %], smerter i øvre del av abdomen [10 % versus 6 %], abdominale smerter [9 % versus 4 %], oppkast [8 % versus 5 %] og dyspepsi [5 % versus 3 %]) økte hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i løpet av den første måneden), og hos pasienter som opplever gastrointestinale bivirkninger kan disse hendelsene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med Dimethyl fumarate Glenmark. Hos flesteparten av pasientene som opplevde gastrointestinale bivirkninger, var alvorlighetsgraden mild eller moderat. Dimetylfumarat ble seponert på grunn av gastrointestinale bivirkninger hos fire prosent (4 %) av pasientene som ble behandlet. Forekomsten av alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert gastroenteritt og gastritt, ble sett hos 1 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.2).

Leverfunksjon

Basert på data fra placebokontrollerte studier hadde de fleste pasientene med forhøyede levertransaminaser, en økning til < 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Den økte forekomsten av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase til ≥ 3 ganger ULN ble sett hos henholdsvis 5 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Seponering på grunn av forhøyede levertransaminaser skjedde hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat, og tilsvarende hos pasienter som fikk placebo. Økning i transaminaser til ≥ 3 ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til > 2 ganger ULN ble ikke observert i placebokontrollerte studier.

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

Lymfopeni

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

I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 41 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat, lymfopeni (i disse studiene definert som $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$). Mild lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,8 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,91 \times 10^9/\text{liter}$) ble observert hos 28 % av pasientene. Moderat lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ og $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 11 % av pasientene, og alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 2 % av pasientene. I gruppen med alvorlig lymfopeni holdt lymfocytallet seg hos de fleste på $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ved fortsatt behandling.

I en ikke-kontrollert, prospektiv studie etter markedsføring, var i tillegg CD4-positive T-celler moderat (lymfocytall $\geq 0,2 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,4 \times 10^9/\text{liter}$) eller alvorlig ($< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$) redusert hos henholdsvis opptil 37 % og 6 % av pasientene i uke 48 av behandlingen med dimetylfumarat (n = 185), mens CD8-positive T-celler var hyppigere redusert, hos opptil 59 % av pasienter med lymfocytall $< 0,2 \times 10^9/\text{liter}$ og hos 25 % av pasienter med lymfocytall $< 0,1 \times 10^9/\text{liter}$. I kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, overvåket til lymfocytallet var gjenopprettet til nedre grense for normalområdet (se pkt. 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av infeksjon med John Cunningham-virus (JCV) som forårsaker PML, er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. Én pasient som tok dimetylfumarat i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall hovedsakelig på $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ i 3,5 år), og dette fikk en dødelig utgang. Etter markedsføring har PML også forekommet ved moderat og mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til < nedre grense for normalområdet, definer av referanseområdet ved det lokale laboratoriet).

I flere tilfeller av PML der undergrupper av T-celler ble bestemt på tidspunktet for PML-diagnosen, ble det sett at antall CD8-positive T-celler var redusert til $< 0,1 \times 10^9/\text{liter}$, mens reduksjonen i antall CD4-positive T-celler varierte (i området $< 0,05$ til $0,5 \times 10^9/\text{liter}$) og korrelerte mer med den totale alvorlighetsgraden av lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til < nedre grense for normalområdet). Forholdet CD4-positive/CD8-positive var derfor økt hos disse pasientene.

Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av dimetylfumarat. PML forekom imidlertid også hos pasienter med mild lymfopeni. I tillegg har de fleste PML-tilfellene etter markedsføring forekommet hos pasienter > 50 år.

Herpes zoster-infeksjoner

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I den 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 Dimethyl fumarate Glenmark. 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 samtidig hadde lymfocytall under nedre grense for normalområdet, ble lymfopeni klassifisert som moderat eller alvorlig. Etter markedsføring var de fleste tilfellene av herpes zoster-

infeksjoner ikke alvorlige og gikk over med behandling. Det er begrenset mengde tilgjengelige data på absolutt lymfocytall hos pasienter med herpes zoster-infeksjon etter markedsføring. I tilfeller der det ble rapportert, hadde imidlertid de fleste 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).

Unormale laboratorieresultater

I placebokontrollerte studier var mengden ketoner i urin ($\geq 1+$) høyere hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Ingen uønskede kliniske konsekvenser ble observert i kliniske studier.

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

- Hodepine ble rapportert hos 28 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 36 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.
- Gastrointestinale sykdommer ble rapportert hos 74 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 31 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a. Blant disse var abdominale smerter og oppkast de hyppigst rapporterte bivirkningene med dimetylfumarat.
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum ble rapportert hos 32 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 11 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a. Blant disse var orofaryngeal smerte og hoste de hyppigst rapporterte bivirkningene med dimetylfumarat.
- Dysmenoré ble rapportert hos 17 % av pasientene behandlet med dimetylfumarat versus 7 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.

I en liten, 24-ukers, åpen, ikke-kontrollert studie med pediatriske pasienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (120 mg to ganger daglig i 7 dager etterfulgt av 240 mg to ganger daglig resten av behandlingen, n = 22), etterfulgt av en 96-ukers forlengelsesstudie (240 mg to ganger daglig, n = 20), så det ut til at sikkerhetsprofilen var omtrent den samme som den som er sett hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har vært rapportert tilfeller av overdosering med Dimethyl fumarate Glenmark. Symptomene som ble beskrevet i disse tilfellene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til Dimethyl fumarate Glenmark. Det finnes ingen kjent terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av Dimethyl fumarate Glenmark, 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: Immunosuppressive midler, andre immunosuppressive 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]).

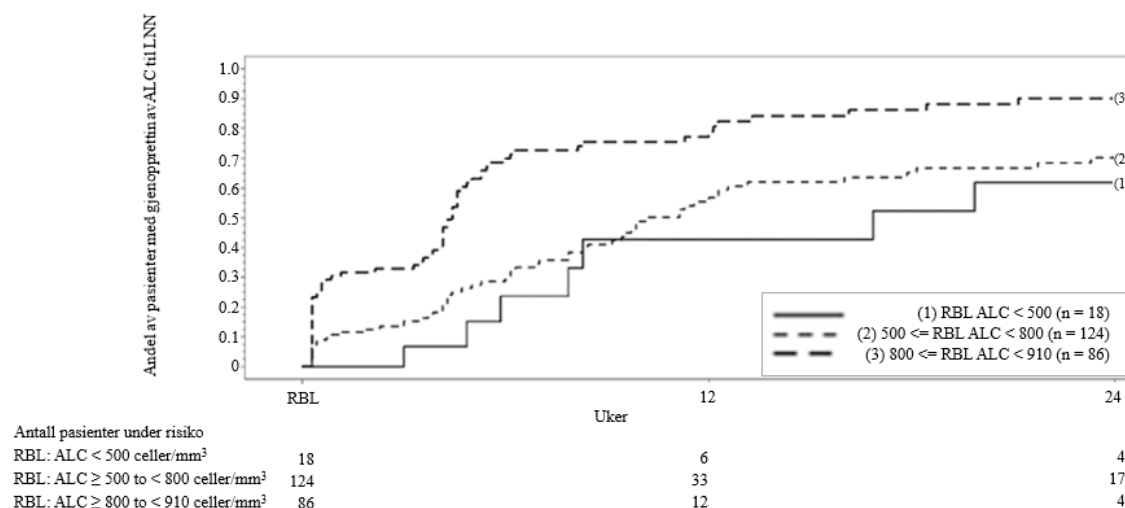
Farmakodynamiske effekter

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

Figur 1 viser andelen av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet basert på Kaplan-Meier-metoden, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni. Baseline for gjenoppretting ble definert som siste absolutt lymfocytall (ALC) under behandling før seponering av behandling. Anslått andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (absolutt lymfocytall $\geq 0,9 \times 10^9/\text{liter}$) i uke 12 og uke 24, som hadde mild, moderat eller alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting, er presentert i tabell 1, tabell 2 og tabell 3 med 95 % 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) $\geq 0,9 \times 10^9/\text{liter}$ ($\geq 910 \text{ celler}/\text{mm}^3$), fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)



Merk: 500 celler/mm³, 800 celler/mm³, 910 celler/mm³ tilsvarer henholdsvis $0,5 \times 10^9$ /liter, $0,8 \times 10^9$ /liter og $0,9 \times 10^9$ /liter.

Tabell 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med mild lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med mild lymfopeni ^a	Baseline N = 86	Uke 12 N = 12	Uke 24 N = 4
Antall som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Pasienter med ALP < $0,9 \times 10^9$ /liter og $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Tabell 2: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med moderat lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med moderat lymfopeni ^a	Baseline N = 124	Uke 12 N = 33	Uke 24 N = 17
Antall som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pasienter med ALP < $0,8 \times 10^9$ /liter og $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Tabell 3: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med alvorlig lymfopeni ^a	Baseline N = 18	Uke 12 N = 6	Uke 24 N = 4
Antall som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pasienter med ALP < $0,5 \times 10^9$ /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 et MR-bilde (MRI) av hjernen de siste 6 ukene før randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. CONFIRM-studien hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat for glatirameracetat.

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

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

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg To ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg To ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall pasienter	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95% KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95% KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 24-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Hasardratio (95% KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Hazard ratio		0,77		0,62	0,87

(95% KI)		(0,52, 1,14)		(0,37, 1,03)	(0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall pasienter	165	152	144	147	161
Gj.snitt (median) antall nye eller nylig forstørrende T2- lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95% KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snitt (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95% KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snitt (median) antall nye T1- lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95% KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

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

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

En åpen, ikke-kontrollert, 8-årig forlengelsesstudie (ENDORSE) inkluderte 1736 kvalifiserte RRMS pasienter fra de pivotale studiene (DEFINE og CONFIRM). Hovedformålet med studien var å vurdere sikkerheten ved langvarig bruk av dimetylfumarat hos pasienter med RRMS. Av de 1736 pasientene fikk ca. halvparten (909, 52 %) behandling i 6 år eller mer. Totalt 501 pasienter i de tre studiene fikk kontinuerlig behandling med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig, og 249 pasienter som tidligere hadde fått placebo i studiene DEFINE og CONFIRM, fikk behandling med 240 mg to ganger daglig i ENDORSE-studien. Pasienter som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig ble behandlet i opptil 12 år.

Over halvparten av alle pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i ENDORSE-studien fikk ikke anfall. Hos pasienter fra alle de tre studiene som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig, var justert årlig anfallshyppighet 0,187 (95 % KI: 0,156, 0,224) i studiene DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % KI: 0,119, 0,167) i ENDORSE-studien. Hos pasienter som tidligere hadde fått placebo, ble justert årlig anfallshyppighet redusert fra 0,330 (95 % KI: 0,266, 0,408) i studiene DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % KI: 0,116, 0,190) i ENDORSE-studien.

I ENDORSE-studien hadde de fleste pasientene (> 75 %) ikke bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse (målt som 6 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse). Sammenslåtte resultater fra de tre studiene viste at pasienter som var behandlet med dimetylfumarat hadde konsistent og lav hyppighet av bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse med en liten økning i gjennomsnittlig EDSS-score i ENDORSE. MR-undersøkelser (opptil år 6, omfattet 752 pasienter som tidligere hadde vært inkludert i MR-kohorten i studiene DEFINE og CONFIRM) viste at de fleste pasientene (ca. 90 %) ikke hadde gadoliniumforsterkende lesjoner. Gjennom de 6 årene forble årlig justert gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner og nye T1-lesjoner lavt.

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

I studiene DEFINE og CONFIRM ble det sett en konsistent behandlingseffekt på av anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet, ble observert, mens effekten på tiden til

3 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble klarlagt. På grunn av utformingen av studiene, ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

- Pasienter som hadde 2 eller flere anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen (n = 42 i DEFINE, n = 51 i CONFIRM) eller,
- Pasienter som ikke responderte på en fullstendig og egnet kur (minst ett års behandling) med beta-interferon, med minst ett anfall i det foregående året mens de fikk behandlingen og minst 9 T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MR, og minst 1 gadoliniumforsterkendelesjon, 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 dimetylfumarat hos pediatriske pasienter med RRMS ble evaluert i en randomisert, åpen parallellgruppestudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) hos pasienter med RRMS i alderen 10 opptil 18 år. Hundre og femti pasienter ble randomisert til dimetylfumarat (240 mg oralt to ganger daglig) eller interferon beta-1a (30 mikrogram intramuskulært én gang i uken) i 96 uker. Det primære endepunktet var andelen av pasienter uten nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Det viktigste sekundære endepunktet var antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Deskriptiv statistikk er presentert fordi ingen bekreftende hypotese var planlagt på forhånd for det primære endepunktet.

Andelen av pasienter i ITT-populasjonen uten nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner påvist ved MR i uke 96 sammenlignet med baseline var 12,8 % for dimetylfumarat versus 2,8 % i gruppen med interferon beta-1a. Gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i uke 96 sammenlignet med baseline, justert for antall T2-lesjoner ved baseline og alder (ITT-populasjonen der pasienter uten målinger fra MR var utelatt), var 12,4 for dimetylfumarat og 32,6 for interferon beta-1a.

Sannsynligheten for kliniske anfall var 34 % i dimetylfumaratgruppen og 48 % i gruppen med interferon beta-1a ved slutten av den åpne studieperioden på 96 uker.

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter (i alderen 13 opptil 18 år) som fikk dimetylfumarat var kvalitativt i samsvar med den som tidligere er sett hos voksne pasienter (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dimetylfumarat administrert oralt gjennomgår rask presystemisk hydrolyse vha. esteraser og omdannes til den primære metabolitten monometylfumarat, som også er aktiv. Dimetylfumarat er ikke målbar i plasma etter oral administrering av Dimethyl fumarate Glenmark. Alle farmakokinetiske analyser knyttet til dimetylfumarat ble derfor utført ved måling av monometylfumaratkonsentrasjoner i plasma. Farmakokinetiske data ble innhentet hos personer med multipel sklerose og hos friske frivillige.

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad, og $< 0,1$ % av dosen utskilles som uforandret dimetylfumarat i urin. I utgangspunktet metaboliseres det av esteraser, som er utbredt i magetarmkanalen, blod og vev, før det når den systemiske sirkulasjonen. Videre metabolisme skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten medvirkning fra cytokrom P450 (CYP)-systemet. I en studie med en enkeltdose av 240 mg ^{14}C -dimetylfumarat ble glukose identifisert som den dominerende metabolitten i humant plasma. Andre sirkulerende metabolitter var fumarsyre, sitronsyre og monometylfumarat. Metabolismen av fumarsyre nedstrøms skjer gjennom trikarboksylsyresyklusen, med ekspirasjon av CO_2 som den viktigste eliminasjonsveien.

Eliminasjon

Ekspirasjon av CO_2 er den viktigste eliminasjonsveien for dimetylfumarat og utgjør 60 % av dosen. Renal og fekal eliminasjon er sekundære eliminasjonsveier og utgjør henholdsvis 15,5 % og 0,9 % av dosen.

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

Linearitet

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 ≥ 65 år er ikke undersøkt.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden nyrene er en sekundær eliminasjonsvei for dimetylfumarat (< 16 % av administrert dose), ble det ikke utført evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom dimetylfumarat og monometylfumarat metaboliseres av esteraser, uten medvirkning fra CYP450-systemet, ble det ikke utført noen evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til 240 mg dimetylfumarat to ganger daglig ble evaluert i en liten, åpen, ikke-kontrollert studie med pasienter i alderen 13 til 17 år med RRMS ($n = 21$). Farmakokinetikken til dimetylfumarat hos disse ungdommene var sammenfallende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/liter, $\text{AUC}_{0-12\text{t}}$: $3,62 \pm 1,16$ timer.mg/liter, som tilsvarer samlet daglig AUC på 7,24 timer.mg/liter).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkningene som er beskrevet i avsnittene Toksikologi og Reproduksjonstoksisitet nedenfor, er ikke observert i kliniske studier, men er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer som tilsvarer kliniske eksponeringsnivåer.

Gentoksisitet

Dimetylfumarat og monometylfumarat var negative i en serie *in vitro*-analyser (Ames, kromosomaberrasjon i mammalske celler). Dimetylfumarat var negativ i *in vivo*-analysen av mikronukleus hos rotter.

Karsinogenese

Karsinogenitetsstudier med dimetylfumarat ble gjennomført i opptil 2 år på mus og rotte. Dimetylfumarat ble administrert peroralt med doser på 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag hos mus og i doser på 25, 50, 100, og 150 mg/kg/dag hos rotte.

Hos mus økte insidensen av karsinom i nyretubuli ved 75 mg/kg/dag, ved eksponering (AUC) som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker. Hos rotte økte insidensen av karsinom i nyretubuli og 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

Oral 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). Oral administrering av dimetylfumarat til hunnrotter ved 25, 100 og 250 mg/kg/dag før og under paringen, og med fortsettelse til 7. dag av drektigheten, induserte reduksjon i antall østrus-faser per 14 dager og økte antall dyr med lengre diøstrus ved den høyest 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).

Oral 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.

Oral 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 Hjelpestoffer

Kapselinnhold (enterisk belagte minitabletter):

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Silika (kolloidal vannfri)
Magnesiumstearat
Metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymer (1:1)
Trietylsitrat E 1505
Metakrylsyre – etylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Talkum E 553b
Simetikon (30 % emulsjon)

For 120 mg enterokapsler

Hette:
Gelatin

Jernoksid, gult (E 172)
Titandioksid (E 171)
Briljantblå FCF (E 133)
Jernoksid, svart (E 172)
Renset vann

Hoveddel:

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Renset vann

For 240 mg enterokapsler

Hette:

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

Hoveddel:

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

Blekk:

Skjellakk,
Propylenglykol,
Jernoksid, svart (E 172),
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 mg kapsler:

14, 28 eller 56 kapsler i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.
14x1, 28x1 eller 56x1 kapsler i PVC/PVDC perforerte endoseblisterpakninger av aluminium.

240 mg kapsler:

56, 112, 168 eller 196 kapsler i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.
56x1, 112x1, 168x1 eller 196x1 kapsler i PVC/PVDC perforerte endoseblisterpakninger av 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

120 mg: 22-14641
240 mg: 22-14642

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.08.2023

10. OPPDATERINGSDATO

17.01.2025