

3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dimethyl fumarate "Hexal", hårde enterokapsler**

**0. D.SP.NR.**

32930

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dimethyl fumarate "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Dimethyl fumarate "Hexal" 120 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 120 mg dimethylfumarat.

Dimethyl fumarate "Hexal" 240 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 240 mg dimethylfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler

Dimethyl fumarate "Hexal" 120 mg enterokapsler, hårde

Grøn, ugennemsigtig overdel og hvid ugennemsigtig underdel, kapselstørrelse nr. 0, længde 21,4 mm, påtrykt ”DMF 120” med sort blæk på underdelen, indeholdende hvide til råhvide minitabletter.

Dimethyl fumarate "Hexal" 240 mg enterokapsler, hårde

Grøn, ugennemsigtig overdel og underdel, kapselstørrelse nr. 00, længde 23,2 mm, påtrykt ”DMF 240” med sort blæk på underdelen, indeholdende hvide til råhvide minitabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dimethyl fumarate "Hexal" er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover med relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling skal påbegyndes under supervision af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Dosering

Startdosis er 120 mg to gange daglig. Efter 7 dage øges dosis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 240 mg to gange daglig (se pkt. 4.4).

Hvis en patient glemmer en dosis, må der ikke tages en dobbeltdosis. Patienten må kun tage den glemte dosis, hvis doserne kan tages med 4 timers mellemrum. Ellers skal patienten vente indtil den næste planlagte dosis.

En midlertidig dosisreduktion til 120 mg to gange daglig kan reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 240 mg to gange daglig bør genoptages inden for 1 måned.

Dimethylfumarat skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Hos de patienter, der måtte opleve rødme eller gastrointestinale bivirkninger, kan indtagelse af dimethylfumarat sammen med mad forbedre tolerancen (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der foreligger begrænsede data fra de kliniske studier om anvendelse af dimethylfumarat hos patienter fra og med 55 år, og studierne inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter fra og med 65 år til at kunne fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter (se pkt. 5.2). Baseret på det aktive stofs virkningsmekanisme er der intet teoretisk grundlag for, at dosisjustering hos ældre er nødvendig.

*Nyre- og leverinsufficiens*

Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Baseret på kliniske, farmakologiske studier er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Doseringen er den samme hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover.

Der foreligger begrænsede data for børn i alderen 10-12 år. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Dimethylfumarats sikkerhed og virkning hos børn under 10 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen skal sluges hel. Kapslen eller dens indhold må ikke knuses, deles, opløses, suttes eller tygges, da minitabletternes syreresistente overtræk forebygger irritation i mave-tarm-kanalen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Formodet eller bekræftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Blodprøver/laboratorietests

*Nyrefunktion*

Der er set ændringer i laboratorieværdier nyreparametre i kliniske forsøg hos patienter behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). Den kliniske betydning af disse ændringer kendes ikke. Vurdering af nyrefunktion (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinundersøgelse) anbefales inden behandlingsstart, 3 og 6 måneder efter behandlingsstart og derefter hver 6. til 12. måned samt på klinisk indikation.

*Leverfunktion*

Lægemiddelinduceret leverskade, herunder forhøjede leverenzymer (≥3 gange øvre normalgrænse, *upper limit of normal* (ULN)), og forhøjede niveauer af totalt bilirubin (≥2 gange ULN), kan forekomme som følge af behandling med dimethylfumarat. Dette kan opstå efter dage, efter adskillige uger eller efter længere tid. Det er observeret, at bivirkningerne ophørte efter seponering af behandlingen. En vurdering af niveauerne af serum-aminotransferaser (f.eks. alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og totalt bilirubin anbefales før behandlingsstart og under behandlingen, efter klinisk indikation.

*Lymfocytter*

Patienter behandlet med dimethylfumarat kan udvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Inden behandling med dimethylfumarat skal der foretages en aktuel komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter.

Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, skal en grundig evaluering af mulige årsager være gennemført, før behandlingen indledes. Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocyttal, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 109/l).

Efter behandlingsstart skal der foretages komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter, hver 3. måned.

På grund af en øget risiko for PML anbefales særlig overvågning af patienter med lymfopeni som følger:

* Behandlingen bør seponeres hos patienter med langvarig, svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 109/l), der varer i mere end 6 måneder.
* Benefit/risk-balancen ved behandlingen med dimethylfumarat hos patienter med vedvarende moderat nedsat absolut lymfocyttal ≥ 0,5 x 109/l til < 0,8 x 109/l, der varer mere end 6 måneder, skal revurderes.
* Hos patienter med lymfocyttal under nedre normalgrænse (lower limit of normal (LLN)), som fastsat i den lokale laboratoriereference, anbefales regelmæssig kontrol af det absolutte lymfocyttal. Øvrige faktorer, der kan øge den individuelle PML-risiko yderligere, bør overvejes (se underpunktet om PML nedenfor).

Lymfocyttallene skal følges indtil normalisering (se pkt. 5.1). Efter normalisering, og hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder, skal beslutningen om at genstarte behandlingen med dimethylfumarat efter behandlingsafbrydelse baseres på et klinisk skøn.

Magnetisk resonansscanning (MR-scanning)

Før behandlingen med dimethylfumarat indledes, skal en *baseline*-MR-scanning være til rådighed (sædvanligvis inden for 3 måneder) som reference. Behovet for yderligere MR-scanning bør overvejes i overensstemmelse med nationale og lokale anbefalinger. MR-billeddiagnostik kan overvejes som en del af en nøjere overvågning af patienter, der menes at have en øget risiko for PML. Skulle der være klinisk mistanke om PML, skal MR-scanning foretages med det samme til diagnostisk formål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet PML hos patienter behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion, forårsaget af John Cunningham-virus (JCV). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet.

Der er observeret tilfælde af PML ved behandling med dimethylfumarat og andre lægemidler, der indeholder fumarater, hos patienter med lymfopeni (lymfocyttal under LLN). Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML med dimethylfumarat. Dog kan risikoen ikke udelukkes hos patienter med let lymfopeni.

Øvrige faktorer, der kan bidrage til en øget risiko for PML i forbindelse med lymfopeni, er:

* varigheden af behandlingen med dimethylfumarat. Der er forekommet tilfælde af PML efter cirka 1 til 5 års behandling, selvom det nøjagtige forhold med behandlings­varigheden er ukendt.
* udtalte fald i CD4+ og især i CD8+ T-celletal, som er vigtige for immunforsvaret (se pkt. 4.8), og
* tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling (se nedenfor).

Læger skal evaluere deres patienter for at afgøre, om symptomerne indikerer neurologisk dysfunktion, og, hvis dette er tilfældet, om disse symptomer er typiske for MS eller kan være tegn på PML.

Ved det første tegn eller symptom, der tyder på PML, bør dimethylfumarat seponeres, og der skal udføres passende diagnostiske evalueringer, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JCV-DNA ved hjælp af den kvantitative PCR-teknik (Polymerase Chain Reaction). Symptomer på PML kan ligne et MS-attak. Typiske symptomer forbundet med PML er forskellige, udvikles i løbet af dage eller uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsethed af lemmer, synsforstyrrelser og ændret tankegang, hukommelse og orientering, hvilket fører til forvirring og personlighedsændringer. Læger skal navnlig være opmærksomme på symptomer, der tyder på PML, som patienten muligvis ikke selv bemærker. Patienten skal også rådgives om at informere sin partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

PML kan kun opstå, hvis patienten har JCV-infektion. Man skal være opmærksom på, at det ikke er undersøgt, om lymfopeni har indflydelse på nøjagtigheden af testning af serum for anti-JVC-antistoffer hos patienter behandlet med dimethylfumarat. Det skal også bemærkes, at en negativ anti-JVC-antistoftest (ved tilstedeværelsen af normale lymfocyttal) ikke udelukker muligheden for senere JCV-infektion.

Hvis en patient udvikler PML, skal dimethylfumarat seponeres permanent.

Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende præparater

Der er ikke udført studier, som evaluerer dimethylfumarats virkning og sikkerhed hos patienter, der er skiftet fra andre sygdomsmodificerende behandlinger til dimethylfumarat. Det er muligt, at tidligere immunsuppressiv behandling kan have indflydelse på udviklingen af PML hos patienter behandlet med dimethylfumarat.

Der er blevet rapporteret tilfælde af PML hos patienter, der tidligere havde været i behandling med natalizumab, som er kendt for at medføre en risiko for udvikling af PML. Læger bør være opmærksomme på, at tilfælde af PML, der optræder kort tid efter seponering af natalizumab, ikke nødvendigvis er ledsaget af lymfopeni.

Endvidere er størstedelen af bekræftede PML-tilfælde i forbindelse med dimethylfumarat indtruffet hos patienter, der tidligere har gennemgået immunmodulerende behandling.

Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling til dimethylfumarat, skal den anden terapis halveringstid og virkningsmekanisme tages i betragtning for at undgå en additiv immuneffekt og samtidig nedsætte risikoen for reaktivering af MS. Det anbefales at foretage en komplet blodtælling, før behandling med dimethylfumarat indledes og regelmæssigt under behandlingen (se Blodprøver/laboratorietests ovenfor).

Alvorlig nyre- eller leverinsufficiens

Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens, og der skal derfor udvises forsigtighed ved brug hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom

Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom, og der skal derfor udvises forsigtighed hos disse patienter.

Rødme (*flushing*)

I kliniske studier har 34 % af dimethylfumarat-behandlede patienter oplevet rødme. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede rødme, var sværhedsgraden let til moderat. Data fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til dimethylfumarat sandsynligvis er medieret via prostaglandin. Et kort behandlingsforløb med 75 mg acetylsalicylsyre uden entero-overtræk kan gavne patienter, der er påvirket af intolerabel rødme (se pkt. 4.5). I to studier med raske frivillige blev forekomsten og sværhedsgraden af rødme reduceret i doseringsperioden.

I kliniske studier oplevede 3 ud af i alt 2.560 patienter behandlet med dimethylfumarat alvorlig rødme, der formodentlig var overfølsomheds- eller anafylaktoide reaktioner. Tilfældene var ikke livstruende, men førte til indlæggelse. Ordinerende læger og patienter skal være opmærksomme på dette i tilfælde af svær rødme (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Anafylaktiske reaktioner

Tilfælde med anafylaksi/anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret efter administration af dimethylfumarat hos patienter efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Symptomerne kan inkludere dyspnø, hypoksi, hypotension, angioødem, udslæt eller nældefeber. Mekanismen bag anafylaksi induceret af dimethylfumarat er ikke kendt. Generelt opstår disse reaktioner efter den første dosis, men de kan også opstå når som helst i løbet af behandlingen og kan være alvorlige og livstruende. Patienterne skal informeres om, at de skal afbryde behandlingen og straks søge lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen må ikke genoptages (se pkt. 4.8).

Infektioner

I placebokontrollerede fase 3-studier var forekomsten af infektioner (60 % mod 58 %) og alvorlige infektioner (2 % mod 2 %) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis dimethylfumarat og placebo. På grund af dimethylfumarats immun­modulerende egenskaber (se pkt. 5.1) skal det imidlertid overvejes at seponere behandlingen med dimethylfumarat, hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter, der får dimethylfumarat, skal informeres om at indberette symptomer på infektioner til en læge. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling med dimethylfumarat, før infektionen/infektionerne er overstået.

Der blev ikke observeret øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter med lymfocyttal < 0,8 x 109/l eller < 0,5 x 109/l (se pkt. 4.8). Hvis behandling fortsættes hos patienter med moderat til svær, langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infektion, herunder PML, ikke udelukkes (se pkt. 4.4, underafsnittet om PML).

Herpes zoster-infektioner

Der er blevet rapporeteret tilfælde af herpes zoster med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). De fleste af tilfældene var ikke alvorlige, men der er indberettet alvorlige tilfælde, herunder dissemineret herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infektion, herpes zoster-meningoencefalitis og herpes zoster-meningomyelitis. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen. Patienter, der tager dimethylfumarat, skal overvåges for tegn og symptomer på herpes zoster, især hvis der er rapporteret samtidig lymfocytopeni. Dersom der forekommer herpes zoster, skal der administreres en egnet behandling mod herpes zoster. Det skal overvejes at pausere behandlingen hos patienter med alvorlige infektioner, indtil infektionen er overstået (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandlingen

Behandlingen skal startes gradvist for at reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fanconis syndrom

Der er indberettet tilfælde af Fanconis syndrom med et lægemiddel indeholdende dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere. En tidlig diagnosticering af Fanconis syndrom og seponering af dimethylfumarat-behandlingen er vigtig for at forhindre opståen af nyreinsufficiens og osteomalaci, da syndromet normalt er reversibelt. De vigtigste tegn er proteinuri, glukosuri (med normale blodsukkerniveauer), hyperaminoaciduri og fosfaturi (muligvis samtidigt med hypofosfatæmi). Progression kan omfatte symptomer såsom polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvaghed. I sjældne tilfælde kan der forekomme hypofosfatæmisk osteomalaci med ikke-lokaliserede knoglesmerter, forhøjet alkalisk fosfatase i serum og stress-frakturer. Det skal fremhæves, at Fanconis syndrom kan forekomme uden forhøjede kreatininniveauer eller lav glomerulær filtrationshastighed. I tilfælde af uklare symptomer bør Fanconis syndrom overvejes, og passende undersøgelser foretages.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anti-neoplastiske, immunsuppressive eller kortikosteroide behandlinger

Dimethylfumarat er ikke blevet undersøgt i kombination med anti-neoplastiske eller immunsuppressive terapier, og der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration. I kliniske studier af multipel sklerose blev samtidig kortvarig, intravenøs kortikosteroidbehandling af attakker ikke forbundet med en klinisk relevant stigning i infektioner.

Vacciner

Samtidig administration af ikke-levende vacciner i henhold til nationale vaccinations­programmer kan overvejes under behandling med dimethylfumarat. I et klinisk studie med deltagelse af i alt 71 patienter med RRMS, som fik 240 mg dimethylfumarat to gange daglig i mindst 6 måneder (n=38) eller ikke-pegyleret interferon i mindst 3 måneder (n=33), sås et sammenligneligt immunrespons (defineret som en ≥ fordobling af titer fra før til efter vaccinationen) over for tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugeret meningokok C-polysaccharid-vaccine (neoantigen). Immunresponset over for forskellige serotyper af en ukonjugeret 23-valent pneumokok-polysaccharid-vaccine (T-celle-uafhængigt antigen) varierede imidlertid i begge behandlingsgrupper. Et positivt immunrespons, defineret som en ≥ firedobling af antigen-titer over for de tre vacciner, blev opnået hos færre personer i begge behandlingsgrupper. Der sås små numeriske forskelle i responset over for tetanustoksoid og pneumokok-serotype 3-polysaccharid i ikke-pegyleret interferons favør.

Der foreligger ingen kliniske data om virkning og sikkerhed ved levende, svækkede vacciner hos patienter, der får dimethylfumarat. Levende vacciner kan medføre en øget risiko for klinisk infektion og bør ikke gives til patienter i behandling med dimethylfumarat, medmindre denne potentielle risiko i ganske særlige tilfælde anses for at blive opvejet af risikoen for den enkelte ved ikke at blive vaccineret.

Andre fumarsyrederivater

Under behandling med dimethylfumarat bør samtidig brug af andre fumarsyrederivater (topiske eller systemiske) undgås.

Hos mennesker metaboliseres dimethylfumarat ekstensivt af esteraser, inden det når systemkredsløbet, og der sker en yderligere metabolisering vha. tricarboxylsyrecyklussen uden involvering af CYP-systemet. Der blev ikke identificeret potentielle risici for interaktion med andre lægemidler i *in vitro*-studier af CYP-hæmning og -induktion, et p-glykoprotein-studie eller studier af dimethylfumarats og monomethylfumarats proteinbinding (den primære metabolit af dimethylfumarat).

Virkning af andre stoffer på dimethylfumarat

Hyppigt anvendte lægemidler til patienter med multipel sklerose, intramuskulær interferon beta-1a og glatirameracetat, blev testet klinisk for potentielle interaktioner med dimethylfumarat og ændrede ikke dimethylfumarats farmakokinetiske profil.

Evidens fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til dimethylfumarat sandsynligvis er medieret via prostaglandin. I to studier med raske frivillige medførte administration af 325 mg (eller ækvivalent hermed) acetylsalicylsyre uden entero-overtræk 30 minutter før dimethylfumarat i henholdsvis 4 dage og 4 uger ikke en ændring i dimethylfumarats farmakokinetiske profil. Det bør overvejes, om der er potentielle risici i forbindelse med acetylsalicylsyrebehandling før samtidig administration af dimethylfumarat hos patienter med RRMS. Langvarig (>4 uger) vedvarende brug af acetylsalicylsyre er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (såsom aminoglykosider, diuretika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos patienter, der tager dimethylfumarat (se pkt. 4.4 Blodprøver/laboratorietests).

Indtagelse af moderate mængder alkohol øgede ikke eksponeringen for dimethylfumarat og var ikke forbundet med flere bivirkninger. Indtagelse af store mængder stærke alkoholiske drikke (alkoholprocent over 30 %) bør undgås inden for en time efter indtagelse af dimethylfumarat, da alkohol kan medføre en øget hyppighed af gastrointestinale bivirkninger.

Virkning af dimethylfumarat på andre stoffer

*In vitro*-studier af CYP-induktion viste ikke interaktion mellem dimethylfumarat og p-piller. Der er ikke udført *in vivo* interaktionersstudier med orale præventionsmidler. I et *in vivo*-studie medførte samtidig administration af dimethylfumarat og et oralt præventionsmiddel (norgestimat og ethinylestradiol) ingen relevant ændring i virkningen af det orale præventionsmiddel. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale præventionsmidler med andre progestogener, men det forventes ikke, at dimethylfumarat påvirker deres virkning.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger en moderat mængde data fra gravide kvinder (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald) baseret på et graviditetsregister og spontane indberetninger efter markedsføring. I graviditetsregisteret for Tecfidera er der dokumenteret 289 prospektivt indsamlede graviditetsudfald fra patienter med MS, der har være eksponeret for dimethylfumarat. Medianvarigheden af eksponering for dimethylfumarat var 4,6 gestationsuger med begrænset eksponering efter sjette gestationsuge (44 graviditetsudfald). Eksponering for dimethylfumarat under en sådan tidlig graviditet viser ikke tegn på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet sammenlignet med den almindelige befolkning. Risikoen ved længere tids eksponering for dimethylfumarat eller eksponering i senere graviditetsstadier kendes ikke.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tecfidera undgås under graviditeten. Tecfidera bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om dimethylfumarat eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med dimethylfumarat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af dimethylfumarat på fertiliteten hos mennesker. Data fra non-kliniske studier tyder ikke på, at dimethylfumarat er forbundet med en øget risiko for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dimethylfumarat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er rødme (35%) og gastrointestinale gener (dvs. diarré (14%), kvalme (12%), abdominalsmerter (10%), smerter i den øverste del af abdomen (10%). Rødme og gastrointestinale gener er tilbøjelige til at opstå tidligt i behandlingen (primært den første måned), og hos patienter, der får disse bivirkninger, kan de forekomme med mellemrum under den fortsatte behandling med dimethylfumarat.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, som fører til behandlingsseponering, er rødme (3 %) og gastrointestinale lidelser (4 %).

I fase 2- og 3 placebokontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier har i alt 2.513 patienter fået dimethylfumarat i perioder på op til 12 år med en total eksponering, der svarer til 11.318 personår. I alt 1.169 patienter har fået mindst 5 års behandling med dimethylfumarat, og 426 patienter har fået mindst 10 års behandling med dimethylfumarat. Erfaringen fra ikke-kontrollerede kliniske studier svarer til erfaringen fra de placebokontrollerede kliniske studier.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, som er fremkommet fra kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføring og spontane rapporter, er angivet i tabellen nedenfor.

Bivirkningerne angives med MedDRA-foretrukne termer i henhold til MedDRA-systemorganklasser. Forekomsten af bivirkninger herunder udtrykkes i henhold til følgende kategorier:

* Meget almindelig (≥1/10)
* Almindelig (≥1/100 til <1/10)
* Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)
* Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
* Meget sjælden (<1/10.000)
* Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighedskategori** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Gastroenteritis | Almindelig |
| Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) | Ikke kendt |
| Herpes zoster | Ikke kendt |
| Blod og lymfesystem | Lymfopeni | Almindelig |
| Leukopeni | Almindelig |
| Trombocytopeni | Ikke almindelig |
| Immunsystemet | Overfølsomhed | Ikke almindelig |
| Anafylaksi | Ikke kendt |
| Dyspnø | Ikke kendt |
| Hypoksi | Ikke kendt |
| Hypotension | Ikke kendt |
| Angioødem | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Brændende fornemmelse | Almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Rødme (*flushing*) | Meget almindelig |
| Hedeture | Almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Rinorré | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | Meget almindelig |
| Kvalme | Meget almindelig |
| Smerter i den øverste del af abdomen | Meget almindelig |
| Abdominalsmerter | Meget almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Gastritis | Almindelig |
| Gastrointestinale gener | Almindelig |
| Lever og galdeveje | Forhøjet aspartataminotransferase | Almindelig |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Almindelig |
| Lægemiddelinduceret leverskade | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Pruritus | Almindelig |
| Udslæt | Almindelig |
| Erytem | Almindelig |
| Alopeci | Almindelig |
| Nyrer og urinveje | Proteinuri | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Varmefølelse | Almindelig |
| Undersøgelser | Ketoner i urinen | Meget almindelig |
| Albuminuri | Almindelig |
| Nedsat antal hvide blodlegemer | Almindelig |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Rødme (flushing)*

I de placebokontrollerede studier var hyppigheden af rødme (34 % *versus* 4 %) og hedeture (7 % *versus* 2 %) højere hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo. Rødme beskrives sædvanligvis som blussen eller hedeture, men kan inkludere andre gener (f.eks. varme, rødlige pletter, kløe og brændende fornemmelse). Rødme er tilbøjelig til at starte tidligt under behandlingen (primært i løbet af den første måned), og kan hos patienter, som oplever rødme, optræde med mellemrum under hele behandlingen med dimethylfumarat. Hos patienter med rødme var bivirkningen let til moderat hos flertallet. I alt 3 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat afbrød behandlingen pga. rødme. Hyppigheden af alvorlig rødme, som kan kendetegnes ved generaliseret erytem, udslæt og/eller pruritus, blev set hos under 1 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

*Bivirkninger i mave-tarm-kanalen*

Hyppigheden af gastrointestinale bivirkninger (f.eks. diaré [14 % *versus* 10 %], kvalme [12 % *versus* 9 %], øvre abdominalsmerter [10 % *versus* 6 %], abdominalsmerter [9 % *versus* 4 %], opkastning [8 % *versus* 5 %] og dyspepsi [5 % *versus* 3 %]) var højere hos de patienter, der fik dimethylfumarat, sammenlignet med placebo. Bivirkninger i mave-tarm-kanalen er tilbøjelige til at begynde tidligt i behandlingen (primært i den første måned), og kan hos patienter, som oplever gastrointestinale gener, optræde med mellemrum under hele behandlingen. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede bivirkninger i mave-tarm-kanalen, var de lette til moderate. Fire procent (4 %) af patienterne behandlet med dimethylfumarat afbrød behandlingen pga. bivirkninger i mave-tarm-kanalen. Alvorlige gastrointestinale hændelser, herunder gastroenteritis og gastritis, blev set hos 1 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.2).

*Leverfunktion*

Baseret på data fra placebokontrollerede studier havde størstedelen af de patienter, der oplevede en stigning, leveraminotransferaser, som lå under 3 gange ULN. Den øgede hyppighed af forhøjede leveraminotransferaser hos patienter behandlet med dimethylfumarat i forhold til placebo sås primært i de første 6 måneder af behandlingen. Der blev set forhøjet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase ≥ 3 gange ULN hos henholdsvis 5 % og 2 % af patienterne behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat. Seponering på grund af forhøjede leveraminotransferaser var < 1 % og sammenlignelig hos patienter behandlet med dimethylfumarat eller placebo. Forhøjede aminotransferaser ≥ 3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 gange ULN blev ikke observeret i placebokontrollerede studier.

Forhøjede leverenzymer og tilfælde med lægemiddelinduceret leverskade (forhøjelser i aminotransferaser 3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 gange ULN) er blevet rapporteret efter markedsføring efter administration af dimethylfumarat. Forhøjelserne ophørte, efter behandlingen blev seponeret.

*Lymfopeni*

I de placebokontrollerede studier havde de fleste patienter (> 98 %) normale lymfocyttal inden behandlingsstart. Ved behandling med dimethylfumarat faldt de gennemsnitlige lymfocyttal i løbet af det første år, hvorefter de nåede et plateau. I gennemsnit faldt lymfocyttallene cirka 30 % under baseline-værdien. Middel og mediane lymfocyttal forblev inden for normalgrænserne. Lymfocyttal < 0,5 x 109/l blev observeret hos < 1 % af de placebobehandlede patienter og hos 6 % af de dimethylfumarat-behandlede patienter. Et lymfocyttal < 0,2 x 109/l blev observeret hos 1 dimethylfumarat-behandlet patient og hos ingen af de placebobehandlede patienter.

I kliniske studier (både kontrollerede og ikke-kontrollerede) optrådte lymfopeni hos 41 % af patienterne i behandling med dimethylfumarat (defineret i disse studier som < 0,91 x 109/l). Let lymfopeni (lymfocyttal ≥ 0,8 x 109/l til < 0,91 x 109/l) blev observeret hos 28 % af patienterne; moderat lymfopeni (lymfocyttal ≥ 0,5 x 109/l til < 0,8 x 109/l), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 11 % af patienterne, og svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 109/l), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 2 % af patienterne. I gruppen med svær lymfopeni forblev størstedelen af lymfocyttallene < 0,5 x 109/l ved fortsat behandling.

Derudover viste et ikke-kontrolleret, prospektivt studie efter markedsføring efter 48 ugers behandling med dimethylfumarat (n=185) en reduktion af CD4+ T-celler, der var moderat (antal ≥ 0,2 x 109/l til < 0,4 x 109/l) eller svær (< 0,2 x 109/l) hos op til henholdsvis 37 % eller 6 % af patienterne, mens CD8+ T-celler blev hyppigere reduceret hos op til 59 % af patienterne med antal < 0,2 x 109/l og 25 % af patienterne med antal < 0,1 x 109/l. I kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier blev patienter, der seponerede behandling med dimethylfumarat med lymfocyttal under LLN, overvåget for normalisering af lymfocyttal til LLN (se pkt. 5.1).

*Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Tilfælde af infektioner med John Cunningham-virus (JCV), der forårsagede PML, er blevet indberettet i forbindelse med behandling med dimethylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. I et af de kliniske studier udviklede 1 patient i behandling med dimethylfumarat PML i koeksistens med svær, langvarig lymfopeni (lymfocyttal fortrinsvis < 0,5 x 109/l i 3,5 år) med dødelig udgang. Efter markedsføringen er PML ligeledes observeret i koeksistens med moderat og let lymfopeni (> 0,5 x 109/l til < LLN som fastsat i den lokale laboratorie­reference).

I adskillige PML-tilfælde med bestemmelse af T-celleundergrupper på tidspunktet for PML-diagnosen viste CD8+ T-celletallene sig at være nedsat til < 0,1 x 109/l, hvor reduktionen i CD4+ T-celletallene varierede (fra < 0,05 til 0,5 x 109/l) og korrelerede mere med den samlede sværhedsgrad af lymfopeni (< 0,5 x 109/l til < LLN). Derfor var CD4+/CD8+-forholdet øget hos disse patienter.

Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML ved behandling med dimethylfumarat. Dog er PML også observeret hos patienter med let lymfopeni. Endvidere er størstedelen af tilfældene af PML efter markedsføringen indtruffet hos patienter > 50 år.

*Herpes zoter-infektioner*

Der er indberettet herpes zoster-infektioner ved brug af dimethylfumarat. I langtidsforlængelsesstudie, hvor 1.736 MS-patienter blev behandlet, oplevede cirka 5 % af patienterne ét eller flere tilfælde af herpes zoster, hvoraf 42% var lette, 55% var moderate og 3% var svære. Tid til debut fra den første dimethylfumarat-dosis varierede fra ca. 3 måneder til 10 år. 4 patienter oplevede alvorlige hændelser, som alle fortog sig. rhedsgrad. De fleste patienter, herunder dem, der oplevede en alvorlig herpes zoster-infektion, havde lymfocyttal over den nedre normalgrænse. Hos størstedelen af forsøgsdeltagere med koeksisterende lymfocyttal under LLN blev lymfopenien vurderet som moderat eller svær. Efter markedsføring var de fleste tilfælde af herpes zoster-infektion ikke alvorlige og ophørte ved behandling. Der er begrænsede tilgængelige data om absolut lymfocyttal (absolute lymphocyte count - ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion efter markedsføringen. Når det blev indberettet, oplevede de fleste patienter imidlertid moderat (≥ 0,5 x 109/l til 0,8 x 109/l) eller svær (< 0,5 x 109/l til 0,2 x 109/l) lymfopeni (se pkt. 4.4).

*Laboratorieabnormiteter*

I de placebokontrollerede studier var måling af ketoner i urinen (1+ eller højere) højere hos patienter behandlet med dimethylfumarat (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Der blev ikke observeret nogen negative kliniske konsekvenser i de kliniske forsøg.

Niveauet af 1,25-dihydroxyvitamin D faldt hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo (mediant fald i procent fra baseline efter 2 år på henholdsvis 25 % og 15 %), og niveauet af parathyroideahormon (PTH) steg hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo (median stigning i procent fra baseline efter 2 år på henholdsvis 29 % og 15 %). Middelværdierne for begge parametre forblev inden for normalværdierne.

Der blev set en forbigående stigning i middel-eosinofiltallene i løbet af behandlingens første 2 måneder.

Pædiatrisk population

I et 96-ugers åbent, randomiseret studie med aktiv kontrol blev pædiatriske patienter med RRMS (n=7 i alderen 10 til under 13 år og n=71 i alderen 13 til under 18 år) behandlet med 120 mg to gange daglig i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange daglig i resten af behandlingsperioden. Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter viste sig at svare til den, der tidligere er observeret for voksne patienter.

Det pædiatriske kliniske studiedesign var ikke det samme som for de placebokontrollerede kliniske studier hos voksne. Det kan derfor ikke udelukkes, at det kliniske studiedesign har bidraget til numeriske forskelle i bivirkninger mellem den pædiatriske og voksne population. Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen samt i luftveje, thorax og mediastinum og uønskede hændelser såsom hovedpine og dysmenorré blev indberettet hyppigere (≥ 10%) hos den pædiatriske population end hos den voksne population. Disse uønskede hændelser blev indberettet med følgende procentdele hos pædiatriske patienter:

* Hovedpine blev indberettet hos 28 % af patienterne, der blev behandlet med dimethylfumarat, versus hos 36 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a.
* Lidelser i mave-tarm-kanalen blev indberettet hos 74 % af patienterne, der blev behandlet med dimethylfumarat, versus hos 31 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a. Blandt disse var abdominalsmerter og opkastning de hyppigst indberettede med dimethylfumarat.
* Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum blev indberettet hos 32 % af patienterne, der blev behandlet med dimethylfumarat, versus hos 11 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a. Blandt disse var orofaryngeale smerter og hoste de hyppigst indberettede med dimethylfumarat.
* Dysmenoré blev indberettet hos 17 % af patienterne, der blev behandlet med dimethylfumarat, versus hos 7 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a.

I et lille 24-ugers åbent, ikke-kontrolleret studie hos pædiatriske patienter med RRMS i alderen 13 til 17 år (120 mg to gange daglig i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange daglig i resten af behandlingsperioden, n=22) efterfulgt af et 96-ugers forlængelsesstudie (240 mg to gange daglig, n=20) viste sikkerhedsprofilen sig at svare til den, der var observeret for voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret tilfælde af overdosering med dimethylfumarat. Symptomerne beskrevet i disse tilfælde var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for dimethylfumarat. Der er ingen kendte terapeutiske interventioner, som forstærker elimineringen af dimethylfumarat, og der er heller ingen kendt antidot. I tilfælde af overdosering anbefales det, at symptomatisk, understøttende behandling indledes iht. de kliniske indikationer.

**4.10 Udlevering**

BEGR (Kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppresiva, andre immunsuppressiva,

ATC-kode: L04AX07.

Virkningsmekanisme

Den mekanisme, hvormed dimethylfumarat udøver en terapeutisk effekt ved multipel sklerose, er ikke til fulde klarlagt. Prækliniske studier indikerer, at dimethylfumarats farmakodynamiske respons formentlig primært sker via aktivering af transskriptions­faktorens Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-Related Factor 2 (Nrf2) transskriptionsproces. Det er vist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener hos patienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, quinon 1; [NQO1]).

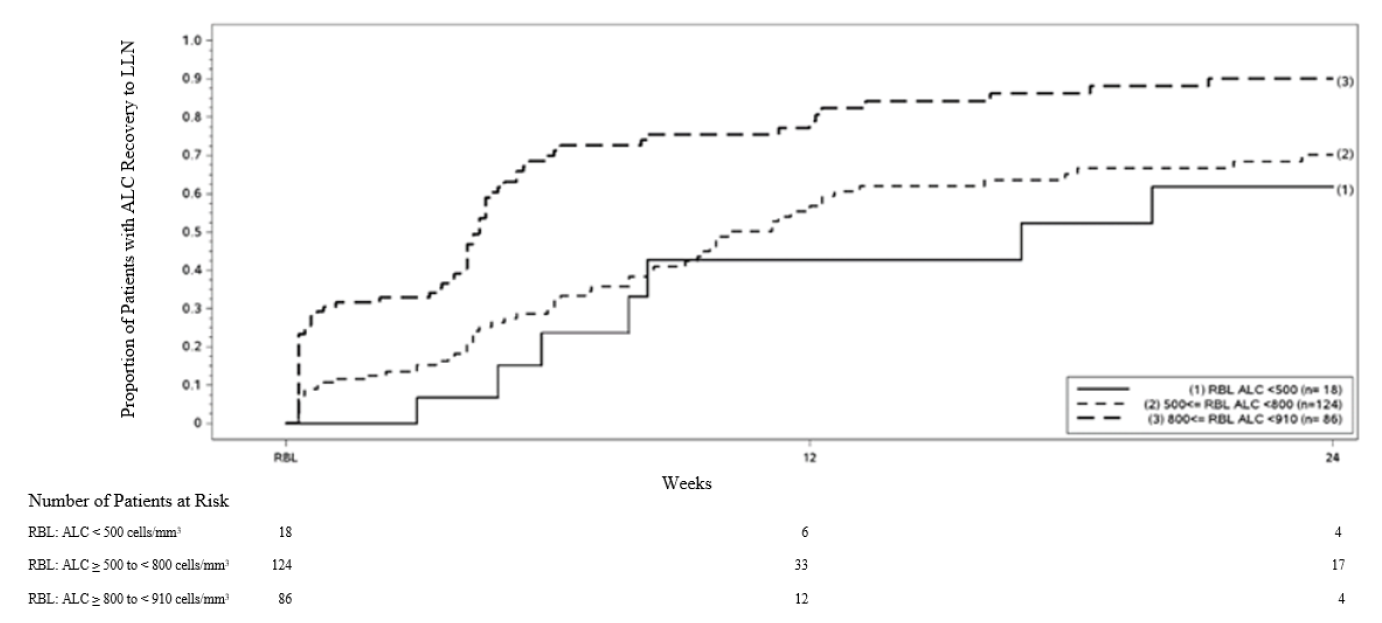
Farmakodynamisk virkning

*Virkninger på immunsystemet*

I prækliniske og kliniske studier udviste dimethylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber. I non-prækliniske modeller reducerer dimethylfumarat og monomethylfumarat, den primære metabolit af dimethylfumarat, signifikant immuncelleaktiveringen og den efterfølgende frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli. I kliniske studier med psoriasis-patienter påvirkede dimethylfumarat lymfocytfænotyper via en nedregulering af pro-inflammatoriske cytokinprofiler (TH1, TH17) og viste tendens til antiinflammatorisk produktion (TH2). Dimethylfumarat demonstrerede terapeutisk aktivitet i flere modeller med inflammatoriske og neuroinflammatoriske skader. I fase 3-studier hos MS-patienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) faldt middel-lymfocyttallet i gennemsnit med cirka 30 % i forhold til baseline-værdien i løbet af det første år med dimethylfumaratbehandling med et efterfølgende plateau. I disse studier blev patienter, der seponerede behandlingen, med lymfocyttal under den nedre normalgrænse (LLN, 0.9 × 109/l) overvåget til normalisering af lymfocyttal til LLN.

Figur 1 viser andelen af patienter, der er estimeret at nå LLN baseret på Kaplan-Meier-metoden uden langvarig svær lymfopeni. Baseline for normalisering (recovery baseline - RBL) blev defineret som den sidste ALC under behandling før seponering af dimethylfumarat. Den estimerede andel af patienter, der normaliserede til LLN (ALC ≥ 0,9 x 109/l) i uge 12 og uge 24, som havde let, moderat eller svær lymfopeni ved RBL, er vist i tabel 1, tabel 2 og tabel 3 med punktvise 95 % konfidensintervaller. Standardfejlen for Kaplan-Meier-estimatoren af overlevelsesfunktion er beregnet ved anvendelse af Greenwoods formel.

**Figur 1: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter med normalisering til (0,9 × 109/l)**  **LLN fra baseline for normalisering (RBL)**



Bemærk: 500 celler/mm3, 800 celler/mm3, 910 celler/mm3 svarer til hhv. 0,5 × 109/l, 0,8 × 109/l og 0,9 × 109/l.

**Tabel 1: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, let lymfopeni ved baseline for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Antal patienter med let lymfopenia i risiko** | **Baseline N=86** | **Uge 12**  **N=12** | **Uge 24**  **N=4** |
| Andel, der når  LLN (95 % CI) |  | 0,81  (0,71; 0,89) | 0,90  (0,81; 0,96) |

a Patienter med ALC < 0,9 × 109/l og ≥ 0,8 × 109/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

**Tabel 2: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, moderat lymfopeni ved baseline for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Antal patienter med moderat lymfopenia i risiko** | **Baseline**  **N=124** | **Uge 12**  **N=33** | **Uge 24**  **N=17** |
| Andel, der når  LLN (95 % CI) |  | 0, 57  (0,46; 0,67) | 0,70  (0,60; 0,80) |

a Patienter med ALC < 0,8 × 109/l og ≥ 0,5 × 109/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

**Tabel 3: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, svær lymfopeni ved baseline for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Antal patienter med svær lymfopenia i risiko** | **Baseline**  **N=18** | **Uge 12**  **N=6** | **Uge 24**  **N=4** |
| Andel, der når  LLN (95 % CI) |  | 0,43  (0,20; 0,75) | 0,62  (0,35; 0,88) |

a Patienter med ALC < 0,5 × 109/l ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført to 2-års randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (DEFINE med 1.234 patienter og CONFIRM med 1.417 patienter) med patienter med RRMS. Patienter med progressiv multipel sklerose deltog ikke i disse studier.

Virkningen (se tabel 4) og sikkerheden blev demonstreret hos patienter med scorer på den udvidede skala over invaliditetsstatus (Expanded Disability Status Scale - EDSS) på mellem 0 og 5, begge inklusive, som havde oplevet mindst 1 attak i året inden randomiseringen, eller som inden for 6 uger før randomiseringen fik foretaget en MR-scanning, der viste mindst en gadolinium-forstærket (Gd+) læsion. Studiet CONFIRM inkluderede glatirameracetat som undersøgelsesblindet (dvs. at den studieansvarlige læge/investigatoren, der vurderede responsen på studiebehandlingen, var blindet) referencekomparator.

I DEFINE havde patienterne følgende mediane baseline-værdier: Alder 39 år, sygdomsvarighed 7,0 år, EDSS-score 2,0. Yderligere havde 16 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 28 % havde haft ≥ 2 attakker i det forudgående år, og 42 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MRI-kohorten havde 36 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner ved baseline (gennemsnitligt antal Gd+ læsioner 1,4).

I CONFIRM havde patienterne følgende mediane baseline-værdier: Alder 37 år, sygdomsvarighed 6,0 år, EDSS-score 2,5. Yderligere havde 17 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 32 % havde haft ≥2 attakker i det forudgående år, og 30 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MRI-kohorten havde 45 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner (gennemsnitligt 2,4).

Sammenlignet med placebo havde patienter behandlet med dimethylfumarat en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion i det primære endepunkt i studiet DEFINE (andel patienter med attakker efter 2 år) og i det primære endepunkt i studiet CONFIRM (årlig attakrate (annualised relapse rate - ARR) efter 2 år).

**Tabel 4: Kliniske endepunkter og endepunkter ved MR-scanning for studierne DEFINE og CONFIRM**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **DEFINE** | | **CONFIRM** | | |
|  | **Placebo** | **Dimethyl-fumarat** | **Placebo** | **Dimethyl-fumarat** | **Glatiramer-acetat** |
|  | **240 mg** |  | **240 mg** |  |
|  | **to gange** |  | **to gange** |  |
|  | **daglig** |  | **daglig** |  |
| **Kliniske endepunktera** | | | | | |
| Antal patienter | 408 | 410 | 363 | 359 | 350 |
| Årlig attakrate | 0,364 | 0,172\*\*\* | 0,401 | 0,224\*\*\* | 0,286\* |
| Rate-ratio |  | 0,47 |  | 0,56 | 0,71 |
| (95 % CI) | (0,37, 0,61) | (0,42, 0,74) | (0,55, 0,93) |
| Andel med attakker | 0,461 | 0,270\*\*\* | 0,410 | 0,291\*\* | 0,321\*\* |
| Risiko-ratio (95 % CI) |  | 0,51  (0,40, 0,66) |  | 0,66  (0,51, 0,86) | 0,71  (0,55, 0,92) |
| Andel med 12-ugers bekræftet  invaliditetsprogression | 0,271 | 0,164\*\* | 0,169 | 0,128# | 0,156# |
| Risiko-ratio  (95 % CI) |  | 0,62  (0,44, 0,87) |  | 0,79  (0,52, 1,19) | 0,93  (0,63, 1,37) |
| Andel med 24-ugers  bekræftet invaliditetsprogression | 0,169 | 0,128# | 0,125 | 0,078# | 0,108# |
| Risiko-ratio  (95 % CI) |  | 0,77  (0,52, 1,14) |  | 0,62  (0,37, 1,03) | 0,87  (0,55, 1,38) |
| **Endepunkter ved MR-scanning**b | | |  | | |
| Antal patienter | 165 | 152 | 144 | 147 | 161 |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi) af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner over 2 år | 16,5  (7,0) | 3,2  (1,0)\*\*\* | 19,9  (11,0) | 5,7  (2,0)\*\*\* | 9,6  (3,0)\*\*\* |
| Middel læsionsratio  (95 % CI) |  | 0,15  (0,10, 0,23) |  | 0,29  (0,21, 0,41) | 0,46  (0,33, 0,63) |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi)  Gd-l æsioner efter 2 år | 1,8  (0) | 0,1  (0)\*\*\* | 2,0  (0,0) | 0,5  (0,0)\*\*\* | 0,7 (0,0)\*\* |
| Odds-ratio  (95 % CI) |  | 0,10  (0,05, 0,22) |  | 0,26  (0,15, 0,46) | 0,39  (0,24, 0,65) |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi) nye hypointense T1-læsioner over 2 år | 5,7  (2,0) | 2,0  (1,0)\*\*\* | 8,1  (4,0) | 3,8  (1,0)\*\*\* | 4,5 (2,0)\*\* |
| Middel læsionsratio  (95 % CI) |  | 0,28  (0,20, 0,39) |  | 0,43  (0,30, 0,61) | 0,59  (0,42, 0,82) |

aAlle analyser af kliniske endepunkter var *intent-to-treat*; bMR-kohorte anvendt ved MR-analyser

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

Et åbent, ikke-kontrolleret, 8-årigt forlængelsesstudie (ENDORSE) inkluderede 1.736 egnede RRMS-patienter fra de pivotale studier (DEFINE og CONFIRM). Det primære formål med studiet var at vurdere sikkerheden ved langtidsbehandling med dimethylfumarat hos patienter med RRMS. Ud af de 1.736 patienter blev ca. halvdelen (909, 52 %) behandlet i 6 år eller længere. 501 patienter blev kontinuerligt behandlet med dimethylfumarat 240 mg to gange daglig på tværs af alle 3 studier, og 249 patienter, som tidligere var behandlet med placebo i studierne DEFINE og CONFIRM, fik behandling med 240 mg to gange daglig i studiet ENDORSE. Patienter, der fik behandling to gange daglig kontinuerligt, blev behandlet i op til 12 år.

I løbet af studiet ENDORSE havde mere end halvdelen af alle patienter behandlet med dimethylfumarat 240 mg to gange daglig ikke noget attak. For patienter, der blev behandlet kontinuerligt to gange daglig på tværs af alle 3 studier, var den justerede ARR 0,187 (95 % CI: 0,156; 0,224) i studierne DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % CI: 0,119; 0,167) i studiet ENDORSE. For patienter, der tidligere var behandlet med placebo, faldt den justerede ARR fra 0,330 (95 % CI: 0,266; 0,408) i studierne DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % CI: 0,116; 0,190) i studiet ENDORSE.

I studiet ENDORSE havde størstedelen af patienterne (> 75 %) ikke bekræftet invaliditetsprogression (målt som 6-måneders vedvarende invaliditetsprogression). Puljede resultater fra de tre studier viste, at dimethylfumarat-behandlede patienter, havde konsekvente og lave rater af bekræftet invaliditetsprogression med en let stigning i gennemsnitlige EDSS-scorer på tværs af ENDORSE. MR-scanningsvurderinger op til år 6, som inkluderede 752 patienter, der tidligere havde været inkluderet i MR-scannings­kohorten i studierne DEFINE og CONFIRM, viste, at størstedelen af patienterne (ca. 90 %) ikke havde nogen Gd-forstærkede læsioner. I løbet af de 6 år forblev det årlige justerede gennemsnitlige antal af nye eller nyligt forstørrede T2- og nye T1-læsioner lavt.

Effekt hos patienter med høj sygdomsaktivitet:

Der blev i studierne DEFINE og CONFIRM observeret en konsistent behandlingseffekt på attaker i en undergruppe af patienter med høj sygdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3-måneders vedvarende sygdomsprogression blev ikke klart fastlagt. På grund af studiedesignet blev høj sygdomsaktivitet defineret som følger:

* Patienter med 2 eller flere attakker i løbet af ét år og med én eller flere Gd-forstærkede læsioner på MRI (n=42 i DEFINE, n=51 i CONFIRM) eller;
* Patienter, der ikke har responderet på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (af mindst ét års varighed) med beta-interferon, og som har haft mindst 1 attak i det forudgående år, mens de var i behandling, og mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kraniel MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller patienter, der har haft en uændret eller øget attakrate i det forudgående år sammenlignet med de foregående 2 år (n=177 i DEFINE, n=141 i CONFIRM).

Pædiatrisk population

Dimethylfumarats sikkerhed og virkning ved pædiatrisk RRMS blev evalueret i et randomiseret, åbent parallelgruppestudie med aktiv kontrol (interferon beta-1a) hos patienter med RRMS i alderen 10 til under 18 år. 150 patienter blev randomiseret til dimethylfumarat (240 mg to gange daglig oralt) eller interferon beta-1a (30 μg i.m. én gang ugentligt) i 96 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter uden nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2-læsioner på MR-scanninger af hjernen ved uge 96. Det vigtigste sekundære endepunkt var antallet af nye eller nyligt forstørrede hyperintense T2-læsioner på MR-scanninger af hjernen ved uge 96. Der fremlægges deskriptiv statistik, da der ikke på forhånd var planlagt en bekræftende hypotese for det primære endepunkt.

Andelen af patienter i ITT-populationen uden nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner på MR-scanningen ved uge 96 i forhold til baseline var 12,8 % for dimethylfumarat versus 2,8 % i interferon beta-1a-gruppen. Det gennemsnitlige antal nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner ved uge 96 i forhold til baseline justeret for baseline-antallet af T2-læsioner og alder (ITT-population fraregnet patienter uden MR-scanningsmålinger) var 12,4 for dimethylfumarat og 32,6 for interferon beta-1a.

Sandsynligheden for klinisk recidiv var 34 % i dimethylfumarat-gruppen og 48 % i interferon beta-1a-gruppen ved afslutningen af den 96-uger lange åbne studieperiode.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter (i alderen 13 til under 18 år), der fik dimethylfumarat, stemte kvalitativt overens med den, der tidligere er observeret for voksne patienter (se pkt. 4.8).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oralt administreret dimethylfumarat undergår en hurtig præsystemisk hydrolyse ved hjælp af esteraser og omdannes til dets primære metabolit, monomethylfumarat, som også er aktiv. Dimethylfumarat kan ikke kvantificeres i plasma efter oral administration af dimethylfumarat. Derfor blev alle farmakokinetiske analyser i relation til dimethylfumarat udført med monomethylfumaratkoncentrationer i plasma. Farmakokinetiske data er bestemt hos patienter med multipel sklerose og hos raske frivillige.

Absorption

Monomethylfumarats Tmax er 2 til 2,5 timer. Idet Dimethyl fumarate "Hexal" hårde enterokapsler indeholder mikrotabletter, som er beskyttede af et syreresistent overtræk, absorberes de først, når de forlader maven (generelt under 1 time). Efter administration af 240 mg to gange daglig sammen med mad var den mediane peak-værdi (Cmax) 1,72 mg/l, og det totale areal under kurven (AUC) for eksponering var 8,02 timer∙mg/l hos patienter med multipel sklerose. Samlet set steg Cmax og AUC nogenlunde proportionalt med dosis i det undersøgte dosisinterval (120 mg til 360 mg). Patienter med multipel sklerose fik to doser på 240 mg med 4 timers mellemrum som en del af et tre gange daglig dosisregime. Dette resulterede i en minimal eksponeringsakkumulation, som gav en stigning i den mediane Cmax på 12 % sammenlignet med dosering to gange daglig (1,72 mg/l for dosering to gange daglig sammenlignet med 1,93 mg/l for dosering tre gange daglig) uden sikkerhedsimplikationer.

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen for dimethylfumarat. Dimethylfumarat bør dog tages sammen med mad, da det giver en bedre tolerance i forhold til rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen efter oral administration af 240 mg dimethylfumarat varierer mellem 60 l og 90 l. Plasmaproteinbindingen af monomethylfumarat hos mennesker ligger generelt mellem 27 % og 40 %.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres dimethylfumarat i vidt omfang, og under 0,1 % af dosis udskilles som umetaboliseret dimethylfumarat i urinen. Indledningsvist metaboliseres det af esteraser, som findes alle steder i mave-tarm-kanal, blod og væv, inden det når systemkredsløbet. Yderligere metabolisering sker gennem tricarboxylsyrecyklussen uden involvering af cytokrom P450 (CYP)-systemet. Et enkeltdosis-studie med 240 mg 14C-dimethylfumarat identificerede glucose som den dominerende metabolit i humant plasma. Andre cirkulerende metabolitter inkluderede fumarsyre, citronsyre og monomethylfumarat. Downstream-metaboliseringen af fumarsyre sker gennem tricarboxylsyrecyklussen med CO2-udskillelse som den primære eliminationsvej.

Elimination

CO2-udskillelse er den primære eliminationsvej for dimethylfumarat og redegør for 60 % af dosis. Renal og fækal elimination er sekundære eliminationsveje og står for en udskillelse af henholdsvis 15,5 % og 0,9 % af dosis.

Den terminale halveringstid af monomethylfumarat er kort (cirka 1 time), og der er ingen cirkulerende monomethylfumarat til stede efter 24 timer hos flertallet af individerne. Dimethylfumarat eller monomethylfumarat akkumuleres ikke ved administration af flere doser dimethylfumarat som del at det terapeutiske regime.

Linearitet

Dimethylfumarateksponeringen stiger tilnærmelsesvist proportionalt med dosis (enkeltdoser og flere doser) i det undersøgte dosisinterval mellem 120 mg til 360 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

På basis af resultaterne i variansanalysen (ANOVA) er kropsvægt hovedkovariansen for eksponering (Cmax og AUC) hos patienter med RRMS, men den havde ingen indflydelse på sikkerheden og virkningen i de kliniske studier.

Køn og alder havde ikke nogen klinisk signifikant virkning på dimethylfumarats farmakokinetik. Farmakokinetikken hos patienter fra og med 65 år er ikke blevet undersøgt.

*Nyreinsufficiens*

Da nyrerne er en sekundær eliminationsvej for dimethylfumarat og står for under 16 % af den administrerede dosis, blev der ikke foretaget nogen evaluering af farmakokinetikken hos individer med nyreinsufficiens.

*Leverinsufficiens*

Idet dimethylfumarat og monomethylfumarat metaboliseres ved hjælp af esteraser uden involvering af CYP-systemet, blev farmakokinetikken hos individer med leverinsufficiens ikke evalueret.

*Pædiatrisk population*

Dimethylfumarats farmakokinetiske profil ved en dosis på 240 mg to gange daglig blev evalueret i et lille, åbent, ikke-kontrolleret studie med patienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (n=21). Dimethylfumarats farmakokinetik hos disse unge patienter svarede til den, der tidligere var set hos voksne patienter (Cmax: 2,00±1,29 mg/l; AUC0-12t: 3,62±1,16 timer∙mg/l, hvilket svarer til et samlet daglig AUC på 7,24 timer∙mg/l).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bivirkningerne beskrevet i punkterne om toksikologi og reproduktionstoksicitet herunder er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg ved eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer.

Genotoksicitet

Dimethylfumarat og monomethylfumarat var negative i primærcellen i *in vitro*-analyser (Ames, kromosomafvigelse i pattedyrceller). Dimethylfumarat var negativ i *in vivo*-mikronukleusanalysen hos rotter.

Karcinogenese

Der blev udført karcinogenicitetsstudier med dimethylfumarat i op til 2 år på mus og rotter. Dimethylfumarat blev administreret oralt i 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 rotter.

Hos mus var hyppigheden af renalt tubulært karcinom øget ved 75 mg/kg/dag, svarende til eksponeringen (AUC) ved den anbefalede humane dosis. Hos rotter var hyppigheden af renalt tubulært karcinom og testikulært Leydig-celleadenom øget ved 100 mg/kg/dag, en omtrent 2 gange højere eksponering end ved den anbefalede humane dosis. Relevansen af disse fund for risikoen hos mennesker kendes ikke.

Hyppigheden af planocellulært papillom og karcinom i den ikke-glandulære mave (den forreste del af maven)) steg hos mus ved en eksponering, der svarede til den anbefalede humane dosis, og hos rotter ved en eksponering, der var under den anbefalede humane dosis (baseret på AUC). Den forreste del af maven hos gnavere findes ikke tilsvarende hos mennesker.

Toksikologi

Non-kliniske studier hos gnavere, kaniner og aber blev udført med en opløsning af dimethylfumarat (dimethylfumarat i 0,8 % hypromellose) administreret oralt med en sonde. Det kroniske toksicitetsstudie hos hunde blev udført med oral administration af dimethylfumarat-kapslen.

Der blev observeret nyreforandringer efter gentagen oral administration af dimethylfumarat hos mus, rotter, hunde og aber. Renal tubulær epitelregeneration, som er tegn på skader, blev observeret hos alle arter. Renal tubulær hyperplasi blev observeret hos rotter med livstidsdosering (2-års studie). Hos hunde, der fik daglige orale doser af dimethylfumarat gennem 11 måneder, blev den beregnede margin for kortikal atrofi observeret ved 3 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Hos aber, der fik daglige orale doser af dimethylfumarat gennem 12 måneder, blev enkeltcelle-nekrose observeret ved 2 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Interstitiel fibrose og kortikal atrofi blev observeret ved 6 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Relevansen af disse fund kendes ikke hos mennesker.

I testis blev der observeret degeneration af det seminiferøse epitel hos rotter og hunde. Fundene blev observeret hos rotter ved omtrent den anbefalede dosis og hos hunde ved 3 gange den anbefalede dosis (baseret på AUC). Relevansen af disse fund hos mennesker kendes ikke.

Fundene i den forreste del af maven hos mus og rotter bestod af pladeepitel-hyperplasi og hyperkeratose, inflammation og planocellulært papillom og karcinom i studier af 3 måneders varighed eller længere. Den forreste del af maven hos mus og rotter findes ikke tilsvarende hos mennesker.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Oral administration af dimethylfumarat til hanrotter i doser på 75, 250 og 375 mg/kg/dag før og under parring havde ingen virkning på hannernes fertilitet op til den højeste testede dosis (mindst 2 gange den anbefalede dosis baseret på AUC). Oral administration af dimethylfumarat til hunrotter i doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag før og under parring og fortsat til den 7. gestationsdag inducerede en reduktion i antallet af østrusstadier efter 14 dage og øgede antallet af dyr med forlænget diøstrus ved den højeste testede dosis (11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC). Disse forandringer påvirkede dog ikke fertiliteten eller antallet af producerede levedygtige fostre.

Det er vist, at dimethylfumarat passerer placentamembranen ind i føtalt blod hos rotter og kaniner med ratio af føtal:maternel plasmakoncentration på henholdsvis 0,48-0,64 og 0,1. Der blev ikke observereret misdannelser ved nogen dosis af dimethylfumarat hos rotter eller kaniner. Oral administration af dimethylfumarat i doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til drægtige rotter under organogenesen resulterede i negative virkninger hos moderdyret ved 4 gange den anbefalede dosis baseret på AUC samt lav fostervægt og forsinket ossifikation (metatarsal og posterior ekstremitet falanks) ved 11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Den lavere fostervægt og den forsinkede ossifikation blev betragtet som værende sekundær til maternel toksicitet (reduceret kropsvægt og fødeindtagelse).

Oral administration af dimethylfumarat i doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag til drægtige kaniner under organogenesen havde ingen virkning på den embryoføtale udvikling, men resulterede i reduceret maternel kropsvægt ved 7 gange den anbefalede dosis og øget antal aborter ved 16 gange den anbefalede dosis baseret på AUC.

Oral administration af dimethylfumarat ved doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til rotter under drægtighed og laktation resulterede i lavere kropsvægt hos F1-afkommet og forsinket kønsmodning hos F1-hanner ved 11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Der var ingen virkning på fertiliteten hos F1-afkommet. Den lavere kropsvægt hos afkommet blev betragtet som værende sekundær til maternel toksicitet.

Toksicitet hos juvenile dyr

To toksicitetsstudier med juvenile rotter med daglig oral administration af dimethylfumarat fra postnataldag (PND) 28 til og med PND 90-93 (svarende til en ca. alder på 3 år og derover hos mennesker) viste tilsvarende målorgantoksiciteter i nyren og formaven som de, der er observeret hos voksne dyr. I det første studie påvirkede dimethylfumarat ikke udvikling, neuroadfærd eller hanlig og hunlig fertilitet op til den højeste dosis på 140 mg/kg/dag (ca. 4,6 gange den anbefalede dosis hos mennesker baseret på begrænsede AUC-data hos pædiatriske patienter). Der blev ligeledes ikke observeret virkninger på hanlige reproduktionsorganer og tilhørende organer op til den højeste dimethylfumarat-dosis på 375 mg/kg/dag i det andet studie med juvenile hanrotter (ca. 15 gange det formodede AUC ved den anbefalede pædiatriske dosis). Der sås dog nedsat knoglemineralindhold og -tæthed i femur og lændehvirvler hos juvenile hanrotter. Der blev endvidere observeret ændringer i knogledensitometri hos juvenile rotter efter oral administration af diroximelfumarat, en anden fumarsyreester, der metaboliseres til den samme aktive metabolit monomethylfumarat in vivo. NOAEL-værdien for densitometriændringerne hos juvenile rotter er ca. 1,5 gange den formodede AUC ved den anbefalede pædiatriske dosis. En sammenhæng mellem knoglevirkningerne og lavere kropsvægt er mulig, men det kan ikke udelukkes, at der er tale om en direkte virkning. De knoglerelaterede fund har begrænset relevans for voksne patienter. Relevansen for pædiatriske patienter kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K30

Crospovidon

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Hypromellose

Triacetin

Talcum

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Titandioxid (E171)

Triethylcitrat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Brilliant Blue FCF (E133)

Blæk

Shellac

Propylenglycol (E1520)

Ammoniakopløsning, koncentreret(E527)

Kaliumhydroxid

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dimethyl fumarate "Hexal" 120 mg enterokapsler, hårde

OPA/Al/PVC//Al blister eller perforeret enkeltdosisblister

Pakningsstørrelser: 14 eller 14 × 1 hårde enterokapsler.

HDPE beholder med PP/HDPE-låg med forsegling og silicalgel tørremiddel i dåse.

Pakningsstørrelse: 100 hårde enterokapsler.

Dimethyl fumarate "Hexal" 240 mg enterokapsler, hårde

OPA/Al/PVC//Al blister eller perforeret enkeltdosisblister

Pakningsstørrelser: 56, 56 × 1, 168, 168 × 1 og 196 hårde enterokapsler.

HDPE beholder med PP/HDPE-låg med forsegling og silicalgel tørremiddel i dåse.

Pakningsstørrelse: 100 hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

120 mg: 67570

240 mg: 67571

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025