

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg enterokapslar, hårda

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg enterokapslar, hårda

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 120 mg dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 240 mg dimetylfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

120 mg: 20 mm, storlek 1, hård gelatinkapsel, med vit ogenomskinlig underdel präglad med "307" i svart bläck och blå överdel präglad med "G" i svart bläck, fyllda med vita till benvita runda minitabler.

240 mg: 22 mm, storlek 0, hård gelatinkapsel, med blå underdel präglad med "308" i svart bläck och blå överdel präglad med "G" i svart bläck, fyllda med vita till benvita, runda minitabler.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dimethyl fumarate Glenmark är indicerat för behandlingen av vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS).

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

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

##### Dosering

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

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

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

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

### *Särskilda populationer*

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

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

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

Säkerhet och effekt för Dimethyl fumarate Glenmark hos barn under 10 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

För oral användning.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Blod/-laborietester

##### *Njurfunktion*

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

##### *Leverfunktion*

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym ( $\geq 3$  gånger upper limit of normal (ULN)) och förhöjning av totala bilirubinnivåer ( $\geq 2$  gånger ULN) kan orsakas av behandling med

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

### *Lymfocyter*

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

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

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

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

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

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

### Magnetresonansundersökning (MR)

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

### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

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

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

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

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

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

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

Om en patient utvecklar PML ska Dimethyl fumarate Glenmark sättas ut permanent.

#### Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

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

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

De flesta bekräftade fallen av PML med Dimethyl fumarate Glenmark uppträdde dessutom hos patienter med tidigare immunmodulerande behandling.

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

#### Svårt nedsatt njur- eller leverfunktion

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

#### Svår aktiv mag-tarmsjukdom

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

#### Hudrodnad

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

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

#### Anafylaktiska reaktioner

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

#### Infektioner

I placebokontrollerade fas 3-studier var incidensen av infektioner (60 % mot 58 %) och allvarliga infektioner (2 % mot 2 %) likartad hos patienter som behandlades med Dimethyl fumarate Glenmark respektive placebo.

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska man, till följd av Dimethyl fumarate Glenmarks immunmodulerande egenskaper (se avsnitt 5.1), överväga att göra ett uppehåll i behandlingen med Dimethyl fumarate Glenmark och göra en ny bedömning av nytta och risk innan återinsättning av behandling. Patienter som får Dimethyl fumarate Glenmark ska uppmanas att rapportera symtom på infektion till läkare. Patienter med allvarliga infektioner får inte påbörja behandling med Dimethyl fumarate Glenmark förrän infektionen/infektionerna har läkt ut.

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

#### Herpes zoster-infektioner

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

#### Behandlingsstart

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

#### Fanconis syndrom

Fall av Fanconis syndrom har rapporterats med ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumaratsyrastrar. Tidig diagnos av Fanconis syndrom och utsättning av behandlingen med dimetylfumarat är viktigt för att förhindra debut av nedsatt njurfunktion och osteomalaci, då syndromet vanligen är reversibelt. De viktigaste tecknen är: proteinuri, glukosuri (med normala blodsockernivåer), hyperaminoaciduri och fosfaturi (eventuellt samtidigt med hypofosfatemi). Progression kan omfatta symtom såsom polyuri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. I sällsynta fall kan hypofosfatemisk osteomalaci med icke lokaliserad bensmärta, förhöjd alkalisk fosfatas i serum och stressfrakturer förekomma.

Viktigt är att Fanconis syndrom kan uppträda utan förhöjda kreatininnivåer eller låg glomerulär filtreringshastighet. Om symtomen är otydliga ska Fanconis syndrom övervägas och lämpliga undersökningar genomföras.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Antineoplastiska behandlingar, immunsuppressiva behandlingar eller kortikosteroidbehandlingar

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

#### Vacciner

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

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

#### Övriga fumarsyraderivat

Under behandling med Dimethyl fumarate Glenmark ska samtidig behandling med andra fumarsyraderivat (topikala eller systemiska) undvikas.

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

#### Effekter av andra substanser på dimetylfumarat

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

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

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

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

#### Effekter av dimetylfumarat på andra substanser

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

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Dimethyl fumarate Glenmark under graviditet. Dimethyl fumarate Glenmark ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt och om den möjliga nyttan uppväger den möjliga risken för fostret.

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dimethyl fumarat Glenmark har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

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

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

#### Lista i tabellform över biverkningar

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

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

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

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

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

#### Beskrivning av selekterade biverkningar

##### *Hudrodnad*

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

##### *Biverkningar i mag-tarmkanalen*

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

### *Leverfunktion*

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

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

### *Lymfopeni*

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

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

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

nedre normalgränsen (LLN, lower limit of normal) avseende återhämtning av lymfocyttallet till LLN (se avsnitt 5.1).

#### *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*

Fall av infektioner med John Cunningham-virus (JCV), som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.4). PML kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning. I en av de kliniska prövningarna utvecklade 1 patient som tog dimetylfumarat PML vid långvarig svår lymfopeni (lymfocyttal mestadels  $< 0,5 \times 10^9 / l$  i 3,5 år), med dödlig utgång. Efter marknadsintroduktion har PML också förekommit i närvaro av måttlig och mild lymfopeni ( $> 0,5 \times 10^9 / l$  till  $< LLN$ , såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde).

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

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

#### *Herpes zoster-infektioner*

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

#### *Avvikelse i laboratorietestresultat*

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

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

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

#### Pediatrisk population

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

behandlingen. Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter var likartad den som tidigare observerats hos vuxna patienter.

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

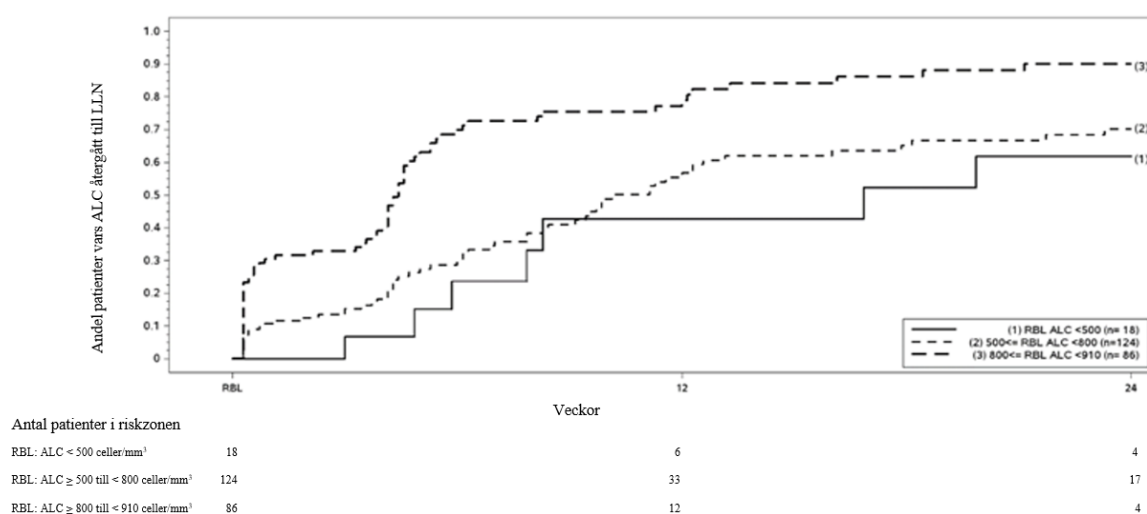
## Farmakodynamisk effekt

### Effekter på immunsystemet

I prekliniska och kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat, den huvudsakliga metaboliten för dimetylfumarat, minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli i prekliniska modeller. I kliniska studier med psoriasispatienter påverkade dimetylfumarat lymfocyttyper via en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (TH1, TH17) och utövade påverkan gentemot antiinflammatorisk produktion (TH2). Dimetylfumarat påvisade terapeutisk aktivitet i multipla modeller av inflammatorisk och neuroinflammatorisk skada. I fas 3-studier på MS-patienter (DEFINE, CONFIRM och ENDORSE) sjönk de genomsnittliga lymfocytalen vid behandling med dimetylfumarat med i genomsnitt cirka 30 % av deras baslinjevärde under det första året med en påföljande plåtå. I dessa studier monitorerades patienter som avbröt behandlingen med lymfocytall under den nedre normalgränsen (LLN,  $0,9 \times 10^9/l$ ) avseende återhämtning av lymfocytalen till LLN.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

I CONFIRM hade patienter följande medianvärden för baslinjeegenskaper: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna en EDSS-poäng på > 3,5, 32 % hade  $\geq 2$  skov under det föregående året och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-

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

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

**Tabell 4: Kliniska resultatmått och MRT-resultatmått för studierna DEFINE och CONFIRM**

|                                                                                 | DEFINE        |                                                   | CONFIRM        |                                                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                 | Placebo       | Dimetyl-<br>fumarat<br>240 mg två<br>ggr dagligen | Placebo        | Dimetyl-<br>fumarat<br>240 mg två<br>ggr<br>dagligen | Glatiramer<br>acetat |
| <b>Kliniska resultatmått<sup>a</sup></b>                                        |               |                                                   |                |                                                      |                      |
| Antal patienter                                                                 | 408           | 410                                               | 363            | 359                                                  | 350                  |
| Årlig skovfrekvens                                                              | 0,364         | 0,172***                                          | 0,401          | 0,224***                                             | 0,286*               |
| Ratkvot (rate ratio)<br>(95 % KI)                                               |               | 0,47<br>(0,37; 0,61)                              |                | 0,56<br>(0,42; 0,74)                                 | 0,71<br>(0,55; 0,93) |
| Andel med skov                                                                  | 0,461         | 0,270***                                          | 0,410          | 0,291**                                              | 0,321**              |
| Riskkvot<br>(95 % KI)                                                           |               | 0,51<br>(0,40; 0,66)                              |                | 0,66<br>(0,51; 0,86)                                 | 0,71<br>(0,55; 0,92) |
| Andel med 12-<br>veckors bekräftad<br>progression av<br>funktionsnedsättning    | 0,271         | 0,164**                                           | 0,169          | 0,128#                                               | 0,156#               |
| Riskkvot<br>(95 % KI)                                                           |               | 0,62<br>(0,44; 0,87)                              |                | 0,79<br>(0,52; 1,19)                                 | 0,93<br>(0,63; 1,37) |
| Andel med 24-<br>veckors bekräftad<br>progression av<br>funktionsnedsättning    | 0,169         | 0,128#                                            | 0,125          | 0,078#                                               | 0,108#               |
| Riskkvot<br>(95 % KI)                                                           |               | 0,77<br>(0,52; 1,14)                              |                | 0,62<br>(0,37; 1,03)                                 | 0,87<br>(0,55; 1,38) |
| <b>MRT-resultatmått<sup>b</sup></b>                                             |               |                                                   |                |                                                      |                      |
| Antal patienter                                                                 | 165           | 152                                               | 144            | 147                                                  | 161                  |
| Medelantal (median)<br>nya eller nyligen<br>förstorade T2-<br>skador under 2 år | 16,5<br>(7,0) | 3,2<br>(1,0)***                                   | 19,9<br>(11,0) | 5,7<br>(2,0)***                                      | 9,6<br>(3,0)***      |
| Medelkvot för<br>skada<br>(95 % KI)                                             |               | 0,15<br>(0,10; 0,23)                              |                | 0,29<br>(0,21; 0,41)                                 | 0,46<br>(0,33; 0,63) |
| Medelantal (median)<br>av Gd-skador vid 2<br>år                                 | 1,8<br>(0)    | 0,1<br>(0)***                                     | 2,0<br>(0,0)   | 0,5<br>(0,0)***                                      | 0,7<br>(0,0)**       |
| Oddsquot<br>(95 % KI)                                                           |               | 0,10<br>(0,05; 0,22)                              |                | 0,26<br>(0,15; 0,46)                                 | 0,39<br>(0,24; 0,65) |

|                                                           |              |                      |              |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|
| Medelantal (median) nya T1-lågintensiva skador under 2 år | 5,7<br>(2,0) | 2,0<br>(1,0)***      | 8,1<br>(4,0) | 3,8<br>(1,0)***      | 4,5<br>(2,0)**       |
| Medelkvot för skada (95 % KI)                             |              | 0,28<br>(0,20; 0,39) |              | 0,43<br>(0,30; 0,61) | 0,59<br>(0,42; 0,82) |

<sup>a</sup>Alla analyser av kliniska resultatmått var intent-to-treat; <sup>b</sup>MRT-analysen gjordes på MRT-kohort

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

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

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

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

#### *Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:*

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

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

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dimetylfumarat vid pediatrisk RRMS har utvärderats i en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad (interferon beta-1a) studie med parallella grupper på patienter i åldern 10 till yngre än 18 år med RRMS. 150 patienter randomiserades till dimetylfumarat (240 mg två gånger dagligen peroralt) eller interferon beta-1 (30 µg i.m. en gång per vecka) i 96 veckor. Primärt effektmått var andelen studiedeltagare utan nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner på

hjärn-MRT vecka 96. Det viktigaste sekundära effektmåttet var antalet nya eller nyligen förstorade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Beskrivande statistik presenteras eftersom ingen bekräftande hypotes planerats för det primära effektmåttet.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

citronsyra och monometylfumarat. Nedströmsmetabolismen av fumarsyra sker via trikarboxylsyrcykeln, med utandning av CO<sub>2</sub> som den primära elimineringsvägen.

#### Eliminering

Utanndning av CO<sub>2</sub> är den huvudsakliga elimineringsvägen för dimetylfumarat och står för 60 % av dosen. Renal och fekal eliminering är sekundära elimineringsvägar och står för 15,5 % respektive 0,9 % av dosen.

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

#### Linjäritet

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

#### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

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

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Pediatrisk population

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

#### Genotoxicitet

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

#### Karcinogenes

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

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

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

#### Toxikologi

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

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

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

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

#### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

fostervikten och den försenade benbildningen ansågs vara sekundära till toxicitet hos modern (lägre kroppsvikt och minskat födointag).

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

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

#### Toxicitet hos unga djur

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapslarna innehåller (enterobelagda minitabletter)

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)  
Magnesiumstearat  
Metakrylsyra-metylmakrylatsampolymer (1:1)  
Trietylcitrat (E1505)  
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %  
Talk (E553b)  
Simetikon (30% emulsion)

#### För 120 mg:

#### Överdel:

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

Renat vatten

Underdel:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Renat vatten

För 240 mg:

Överdel:

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Svart järnoxid (E172)

Renat vatten

Underdel:

Gelatin

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Svart järnoxid (E172)

Renat vatten

Kapseltryck (svart bläck)

Shellack

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

120 mg kapslar:

14, 28 eller 56 kapslar i PVC/ PVDC -aluminiumblisterförpackningar.

14x1, 28x1 eller 56x1 kapslar i PVC/PVDC–aluminium perforerade endosblisterförpackningar.

240 mg kapslar:

56, 112, 168 eller 196 kapslar i PVC/ PVDC -aluminiumblisterförpackningar.

56x1, 112x1, 168x1 eller 196x1 kapslar i PVC/PVDC–aluminium perforerade endosblisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

120 mg: 63157  
240 mg: 63158

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2023-06-28  
Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-01-20