

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

RIULVY 174 enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 174,2 mg tegomilfumarat  
(174 mg tegomilfumarat svarer til 120 mg dimethylfumarat)

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 348,4 mg tegomilfumarat  
(348 mg tegomilfumarat svarer til 240 mg dimethylfumarat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård enterokapsel.

174 mg enterokapsler, hårde

Lyseblå og hvide hårde enterokapsler af gelatine, størrelse 0 med en dimension på ca. 21 mm, påtrykt med '174' i hvidt blæk på hoveddelen, indeholdende bleggule minitabletter.

348 mg enterokapsler, hårde

Lyseblå hårde enterokapsler af gelatine, størrelse 00 med en dimension på ca. 24 mm, påtrykt med '348' i hvidt blæk på hoveddelen, indeholdende bleggule minitabletter.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

RIULVY er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover med recidiverende 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 174 mg to gange dagligt. Efter 7 dage øges dosis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 348 mg to gange dagligt (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 174 mg to gange dagligt kan reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 348 mg to gange dagligt bør genoptages inden for 1 måned.

Tegomilfumarat skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Hos de patienter, der måtte opleve rødme eller gastrointestinale bivirkninger, kan indtagelse af tegomilfumarat 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 tegomilfumarat 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.

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

### Pædiatrisk population

Doseringen er den samme hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 13 år og derover. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Sikkerheden og virkningen hos børn under 13 år er endnu ikke klarlagt.

### Administration

Til oral anvendelse.

Kapslen skal sluges hel. Kapslen eller dens indhold må ikke knuses, deles, opløses, suttes eller tygges, da minitabletternes syresistente overtræk forebygger irritation i maven.

## **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**

Tegomilfumarat og dimethylfumarat metaboliseres til monomethylfumarat ved oral administration (se pkt. 5.2). Risici forbundet med tegomilfumarat forventes at svare til dem, der er rapporteret for dimethylfumarat, selvom ikke alle de risici, der er anført nedenfor, er blevet observeret specifikt for tegomilfumarat.

### Blodprøver/laboratorietests

#### *Nyrefunktion*

Der er set ændringer i laboratorieværdier på nyreparametre i kliniske studier 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 ( $\geq 3$  gange øvre normalgrænse, *upper limit of normal* (ULN)) og forhøjede niveauer af totalt bilirubin ( $\geq 2 \times$  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 tegomilfumarat kan udvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Inden behandling skal der foretages en aktuel komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter.

Hvis lymfocytaltallet ligger under normalområdet, skal en grundig evaluering af mulige årsager være gennemført, før behandlingen indledes. Tegomilfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocytaltal, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Behandling med tegomilfumarat bør ikke påbegyndes hos patienter med svær lymfopeni (lymfocytaltal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

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

På grund af en øget risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) anbefales særlig overvågning af patienter med lymfopeni som følger:

- Behandlingen bør seponeres hos patienter med langvarig, svær lymfopeni (lymfocytaltal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), der varer i mere end 6 måneder.
- Benefit/risk-balancen ved behandlingen med tegomilfumarat hos patienter med vedvarende moderat nedsat absolut lymfocytaltal  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $< 0,8 \times 10^9/l$ , der varer mere end 6 måneder, skal revurderes.
- Hos patienter med lymfocytaltal under nedre normalgrænse (*lower limit of normal* (LLN)) som fastsat i den lokale laboratoriereference, anbefales regelmæssig kontrol af det absolutte lymfocytaltal. Øvrige faktorer, der kan øge den individuelle PML-risiko yderligere, bør overvejes (se underpunktet om PML nedenfor).

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

### Magnetisk resonansskanning (MR-skanning)

Før behandlingen indledes, skal en *baseline*-MR-skanning 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-skanning foretages med det samme til diagnostisk formål.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Der er indberettet PML hos patienter behandlet med tegomilfumarat (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 (lymfocytal 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:

- varighed af tegomilfumarat-behandling. Der er forekommet tilfælde af PML efter ca. 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 immunmodulatorisk 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 tegomilfumarat 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*). Symptomerne på PML kan ligne et MS-angreb. 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-antistof-test (ved tilstedeværelsen af normale lymfocytal) ikke udelukker muligheden for senere JCV-infektion.

Hvis en patient udvikler PML, skal tegomilfumarat seponeres permanent.

#### Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende præparater

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

Der er forekommet 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 tegomilfumarat, skal den anden terapi's 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 tegomilfumarat indledes og regelmæssigt under behandlingen (se Blodprøver/laboratorietests ovenfor).

### Svært nedsat nyre- eller leverfunktion

Tegomilfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion. Derfor bør der udvises forsigtighed, når behandling af disse patienter overvejes (se pkt. 4.2).

### Svær, aktiv gastrointestinal sygdom

Tegomilfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær, aktiv gastrointestinal sygdom. Der skal derfor udvises forsigtighed hos disse patienter.

### Rødme

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. Disse bivirkninger var ikke livstruende, men førte til indlæggelse. Ordinerende læger og patienter skal være opmærksomme på dette i tilfælde af svær blussen eller rødme (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

### Anafylaktiske reaktioner

Tilfælde med anafylaksi/anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret efter administration af tegomilfumarat hos patienter efter markedsføringen. 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 med tegomilfumarat 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 % *versus* 58 %) og alvorlige infektioner (2 % *versus* 2 %) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis tegomilfumarat og placebo.

På grund af tegomilfumarats immunmodulerende egenskaber (se pkt. 5.1) skal det imidlertid overvejes at seponere behandlingen med tegomilfumarat, hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter, der får tegomilfumarat, skal informeres om at indberette symptomer på infektioner til en læge. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling med tegomilfumarat, før infektionen/infektionerne er overstået.

Der blev ikke observeret øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter med lymfocytaltal  $< 0,8 \times 10^9/l$  eller  $< 0,5 \times 10^9/l$  (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

Tilfælde af herpes zoster er forekommet med dimethylfumarat. 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 hændelser 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 pause 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 fumarsyreester. En tidlig diagnosticering af Fanconis syndrom og seponering af tegomilfumarat-behandlingen er vigtig for at forhindre opståen af nedsat nyrefunktion 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.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen er kvalitativt ens hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne, og derfor gælder advarslerne og forsigtighedsreglerne også for de pædiatriske patienter. Se pkt. 4.8 for kvantitative forskelle i sikkerhedsprofilen.

#### Hjælpesoffer

Lægemidlet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

#### Anti-neoplastiske, immunsuppressive eller kortikosteroide behandlinger

Tegomilfumarat 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 kortikosteroid-behandling af attacker 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 tegomilfumarat. I et klinisk studie med deltagelse af i alt 71 patienter med recidiverende remitterende multipel sklerose, som fik 240 mg dimethylfumarat to gange dagligt i mindst 6 måneder (n = 38) eller ikke-pegylet interferon i mindst 3 måneder (n = 33), sås et sammenligneligt immunrespons (defineret som en  $\geq$  fordobling af titer fra før til efter vaccinationen) over for tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugeret meningokok C polysaccharid-vaccine (neoantigen). Immunresponsen over for forskellige serotyper af en ukonjugeret 23-valent pneumokok polysaccharid-vaccine (T-celle-afhængigt antigen) varierede imidlertid i begge behandlingsgrupper. Et positivt immunrespons defineret som en  $\geq$  firedobling af antigenitet 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-pegylet interferons favør.

Der foreligger ingen kliniske data om virkning og sikkerhed ved levende, svækkede vacciner hos patienter, der får tegomilfumarat. Levende vacciner kan medføre en øget risiko for klinisk infektion og bør ikke gives til patienter i behandling med tegomilfumarat, 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 behandlingen bør samtidig brug af andre fumarsyrederivater (topisk eller systemisk, f.eks. dimethylfumarat) undgås.

Hos mennesker metaboliseres dimethylfumarat ekstensivt af esteraser, inden det når systemkredsløbet, og der sker en yderligere metabolisering vha. tricarboxylsyrecyklussen uden involvering af cytochrom 450 (CYP)-systemet. Der blev ikke identificeret potentielle risici for interaktion i *in vitro*-studier af CYP-hæmning og -induktion, et p-glykoprotein-studie eller studier af dimethylfumarats og monomethylfumarats proteinbinding (den primære metabolit af tegomilfumarat og 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 med administration 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 acetylsalicylsyre-behandling før samtidig administration af tegomilfumarat hos patienter med recidiverende remitterende multipel sklerose. 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-steroidale antiinflammatoriske lægemidler eller lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos patienter, der tager tegomilfumarat (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 (mere end 30 volumen-% alkohol) 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

Selvom det ikke er undersøgt med tegomilfumarat, viste *in vitro*-studier af CYP-induktion ikke interaktion mellem dimethylfumarat og orale antikonceptionsmidler. I et *in vivo*-studie fremkaldte samtidig administration af dimethylfumarat med et kombineret oralt antikonceptionsmiddel (norgestimat og ethinylestradiol) ingen relevant ændring i eksponeringen for oral antikonception. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale antikonceptionsmidler med andre progestogener, men det forventes ikke, at tegomilfumarat påvirker deres virkning.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier med dimethylfumarat er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen data fra brugen af tegomilfumarat hos gravide kvinder. En moderat mængde data om gravide kvinder er tilgængelige for et andet stof dimethylfumarat (mellem 300 og 1.000 graviditetsudfald) baseret på et graviditetsregister og spontane indberetninger efter markedsføring. I graviditetsregisteret for dimethylfumarat er der dokumenteret 289 prospektivt indsamlede graviditetsudfald fra patienter med MS, der har været 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 med dimethylfumarat har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør brugen af tegomilfumarat undgås under graviditeten. Tegomilfumarat 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 tegomilfumarat eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling med tegomilfumarat 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 tegomilfumarat 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**

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

## **4.8 Bivirkninger**

Ved oral administration metaboliseres tegomilfumarat og dimethylfumarat hurtigt til monomethylfumarat, før de når det systemiske kredsløb. Bivirkningerne er ens efter metabolisering.

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er rødme (35 %) og gastrointestinale gener (dvs. diarré (14 %), kvalme (12 %), mavesmerter (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, der førte til seponering (incidens > 1 %) hos patienter behandlet med dimethylfumarat, var rødmen (3 %) og gastrointestinale hændelser (4 %).

I 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-systemorganklassen. Forekomsten af bivirkninger herunder udtrykkes i henhold til følgende kategorier:

- Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )
- Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )
- Sjælden ( $\geq 1/10.000$  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                                         | Meget almindelig   |
|                                                         | Hedeture                                      | Almindelig         |
| Luftveje, thorax og mediastinum                         | Rinorré                                       | Ikke kendt         |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Diarré                                        | Meget almindelig   |
|                                                         | Kvalme                                        | Meget almindelig   |
|                                                         | Øvre mavesmerter                              | Meget almindelig   |
|                                                         | Mavesmerter                                   | Meget almindelig   |
|                                                         | Opkastning                                    | Almindelig         |
|                                                         | Dyspepsi                                      | Almindelig         |
|                                                         | Gastritis                                     | Almindelig         |
|                                                         | Gastrointestinale gener                       | Almindelig         |
| Lever og galdeveje                                      | Forhøjet aspartataminotransferase             | Almindelig         |
|                                                         | Forhøjet alaninaminotransferase               | Almindelig         |
|                                                         | Lægemiddelinduceret leverskade                | Sjælden            |
| 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 |
|  | Forhøjet antal hvide blodlegemer | Almindelig |

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Rødme*

I de placebokontrollerede studier var hyppigheden af rødme (34 % *versus* 4 %) og hedeture (7 % *versus* 2 %) var øget hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo. Rødme beskrives sædvanligvis som rødme 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 den første måned), og kan hos patienter, som oplever rødme, optræde med mellemrum under hele dimethylfumarat-behandlingen. Hos patienter med rødme var sværhedsgraden 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).

### *Gastrointestinale bivirkninger*

Hyppigheden af gastrointestinale gener (f.eks. diarré [14 % *versus* 10 %], kvalme [12 % *versus* 9 %], øvre mavesmerter [10 % *versus* 6 %], mavesmerter [9 % *versus* 4 %], opkastning [8 % *versus* 5 %] og dyspepsi [5 % *versus* 3 %]) var højere hos de patienter, der fik dimethylfumarat, sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger er tilbøjelige til at begynde tidligt i behandlingen (primært den første måned) og kan hos patienter, som oplever gastrointestinale gener, optræde med mellemrum under hele behandlingen med dimethylfumarat. Hos hovedparten af de patienter, der oplevede gastrointestinale gener, var sværhedsgraden let til moderat. 4 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat afbrød behandlingen pga. gastrointestinale gener. Alvorlige gastrointestinale bivirkninger, 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 var < 3 gange den øvre normalgrænse (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 forhøjede alaninaminotransferase og aspartataminotransferase  $\geq$  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  $\geq$  3 gange ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 gange ULN blev ikke observeret i placebokontrollerede studier.

Forhøjede leverenzymen og tilfælde med lægemiddelinduceret leverskade (forhøjelser i aminotransferaser  $\geq$  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 lymfocytaltal inden behandlingsstart. Ved behandling med dimethylfumarat faldt de gennemsnitlige lymfocytaltal i løbet af det første år, hvorefter de nåede et plateau. I gennemsnit faldt lymfocytaltallene ca. 30 % under *baseline*-værdien. Middel og mediane lymfocytaltal forblev inden for normalgrænserne. Lymfocytaltal <  $0,5 \times 10^9/l$  blev observeret hos < 1 % af de placebobehandlede patienter og hos 6 % af de

dimethylfumarat-behandlede patienter. Et lymfocytaltal  $< 0,2 \times 10^9/l$  blev observeret hos 1 dimethylfumarat-behandlet patient og hos ingen af de placebo-behandlede patienter.

I kliniske studier (både kontrollerede og ikke-kontrollerede) optrådte lymfopeni hos 41 % af patienterne i behandling med dimethylfumarat (defineret i disse studier som  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Let lymfopeni (lymfocytaltal  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  til  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) blev observeret hos 28 % af patienterne; moderat lymfopeni (lymfocytaltal  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 11 % af patienterne, og svær lymfopeni (lymfocytaltal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), der varede ved i mindst seks måneder, blev observeret hos 2 % af patienterne. I gruppen med svær lymfopeni forblev størstedelen af lymfocytaltallene  $< 0,5 \times 10^9/l$  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  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  til  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) eller svær ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) hos op til henholdsvis 37 % eller 6 % af patienterne, mens CD8+ T-celler blev hyppigere reduceret hos op til 59 % af patienterne med tallene  $< 0,2 \times 10^9/l$  og 25 % af patienterne med tallene  $< 0,1 \times 10^9/l$ . I kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier blev patienter, der seponerede behandling med dimethylfumarat med lymfocytaltal under nedre normalgrænse (*Lower Limit of Normal*, LLN), overvåget for normalisering af lymfocytaltal til LLN (se pkt. 5.1).

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

Tilfælde af infektioner med John Cunningham-virus (JCV), der forårsagede progressiv multifokal leukoencefalopati (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 (lymfocytaltal fortrinsvis  $< 0,5 \times 10^9/l$  i 3,5 år) med dødelig udgang. Efter markedsføringen er PML ligeledes observeret i koeksistens med moderat og let lymfopeni ( $> 0,5 \times 10^9/l$  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  $< 0,1 \times 10^9/l$ , hvor reduktionen i CD4+ T-celletallene varierede (fra  $< 0,05$  til  $0,5 \times 10^9/l$ ) og korrelerede mere med den samlede sværhedsgrad af lymfopeni ( $< 0,5 \times 10^9/l$  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 zoster-infektioner*

Der er indberettet herpes zoster-infektioner med dimethylfumarat. I langtidsforlængelsesstudiet, hvor 1.736 MS-patienter blev behandlet med dimethylfumarat, oplevede ca. 5 % af patienterne et eller flere tilfælde af herpes zoster, hvoraf 42 % var lette, 55 % var moderate og 3 % var svære. Tiden til indtræden fra første dimethylfumarat-dosis varierede fra ca. 3 måneder til 10 år. 4 patienter oplevede alvorlige bivirkninger, som alle forsvandt. De fleste patienter, herunder de, der oplevede en alvorlig herpes zoster-infektion, havde lymfocytaltal over den nedre normalgrænse. Hos størstedelen af individer med koeksisterende lymfocytaltal 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 lymfocytaltal (*absolute lymphocyte count*, ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion efter markedsføringen. Når det blev indberettet, oplevede de fleste patienter imidlertid moderat ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  til  $0,8 \times 10^9/l$ ) eller svær ( $< 0,5 \times 10^9/l$  til  $0,2 \times 10^9/l$ ) 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 studier.

Niveauet af 1,25-dihydroxyvitamin D faldt hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo (median fald i procent fra *baseline* efter 2 år på henholdsvis 25 % og 15 %), og niveauet for 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 dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i resten af behandlingsperioden. Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter viste sig at svare til den, der tidligere er observeret for voksne patienter.

Designet af det pædiatriske kliniske studie adskilte sig fra de placebokontrollerede kliniske studier for voksne. Det kan derfor ikke udelukkes, at det kliniske studiedesign har bidraget til numeriske forskelle i bivirkninger mellem den pædiatriske og voksne population.

Følgende bivirkninger blev indberettet hyppigere ( $\geq 10\%$ ) hos den pædiatriske population end hos den voksne population:

- Hovedpine blev indberettet hos 28 % af patienterne, der blev behandlet med dimethylfumarat, *versus* hos 36 % af patienterne, der blev behandlet med interferon beta-1a.
- Gastrointestinale lidelser 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 mavesmerter 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 dagligt i 7 dage efterfulgt af 240 mg to gange dagligt i resten af behandlingen, sikkerhedspopulation, n = 22), efterfulgt af et 96-ugers forlængelsesstudie (240 mg to gange dagligt; sikkerhedspopulation n = 20), lignede sikkerhedsprofilen den, der blev observeret hos 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

I indberettede tilfælde af overdosering var de beskrevne symptomer i overensstemmelse med produktets kendte bivirkningsprofil. 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.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, andre immunsuppressiva, ATC-kode: L04AX10

#### Virkningsmekanisme

Den mekanisme, hvormed tegomilfumarat udøver en terapeutisk effekt ved multipel sklerose, er ikke til fulde klarlagt. Tegomilfumarat virker via den vigtigste aktive metabolit, monomethylfumarat. Non-kliniske studier indikerer, at monomethylfumarats farmakodynamiske respons formentlig primært sker via aktivering af den nukleære faktor (erythroid-afledt 2)-lignende 2 (Nrf2) transkriptionsproces. Det er påvist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener hos patienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, quinon 1; [NQO1]).

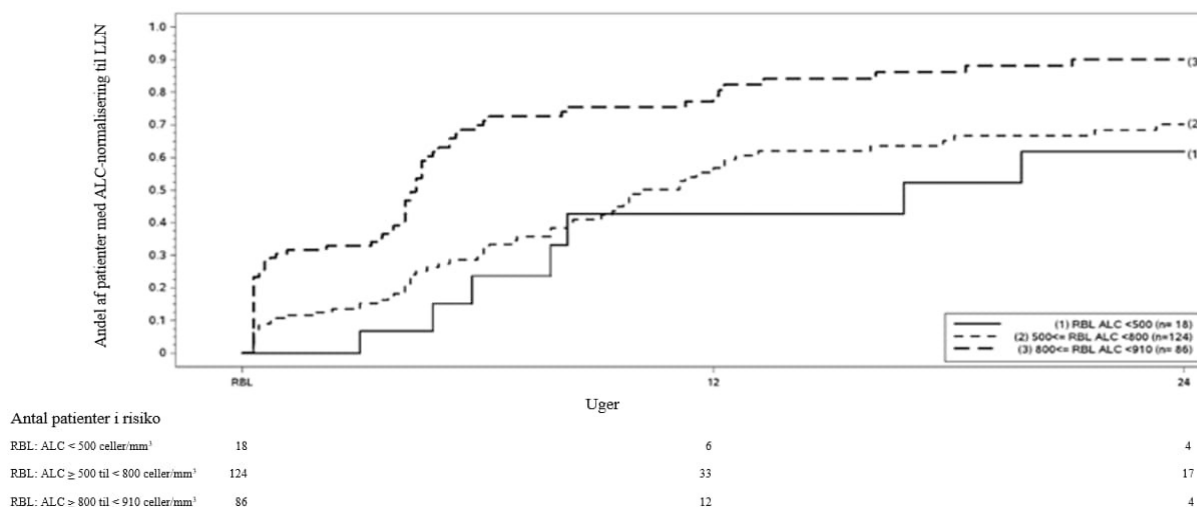
#### Farmakodynamisk virkning

##### *Virkninger på immunsystemet*

I non-kliniske og kliniske studier udviste dimethylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber. Dimethylfumarat og monomethylfumarat (den primære metabolit af dimethylfumarat og tegomilfumarat) reducerede signifikant immuncelleaktivering og efterfølgende frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner som reaktion på inflammatoriske stimuli i non-kliniske modeller. I kliniske studier med psoriasis-patienter påvirkede dimethylfumarat lymfocytænotyper gennem en nedregulering af pro-inflammatoriske cytokinprofiler (TH1, TH17) og havde bias mod antiinflammatorisk produktion (TH2). Dimethylfumarat udviste terapeutisk aktivitet i flere modeller af inflammatorisk og neuroinflammatorisk skade. I fase 3-studier hos MS-patienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) faldt middel-lymfocytallet i gennemsnit med ca. 30 % i forhold til *baseline*-værdien i løbet af det første år med dimethylfumarat-behandling med et efterfølgende plateau. I disse studier blev patienter, der seponerede dimethylfumarat-behandlingen, med lymfocytaltal under den nedre normalgrænse ((LLN, 910 celler/mm<sup>3</sup>) overvåget til normalisering af lymfocytaltal 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 dimethylfumarat-behandling før behandlingsseponering. Den estimerede andel af patienter, der normaliserede til LLN ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) 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 punktvis 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  $\geq 910$  celler/mm<sup>3</sup> LLN fra *baseline* for normalisering (RBL)**



**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 lymfopeni <sup>a</sup> i risikogruppen | <i>Baseline</i> N = 86 | Uge 12 N = 12        | Uge 24 N = 4         |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Andel, der når LLN (95 % CI)                                   |                        | 0,81<br>(0,71; 0,89) | 0,90<br>(0,81; 0,96) |

<sup>a</sup>. Patienter med ALC < 910 og  $\geq 800$  celler/mm<sup>3</sup> 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 lymfopeni <sup>a</sup> i risikogruppen | <i>Baseline</i> N = 124 | Uge 12 N = 33        | Uge 24 N = 17        |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Andel, der når LLN (95 % CI)                                       |                         | 0,57<br>(0,46; 0,67) | 0,70<br>(0,60; 0,80) |

<sup>a</sup>. Patienter med ALC < 800 og  $\geq 500$  celler/mm<sup>3</sup> 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 lymfopeni <sup>a</sup> i risikogruppen | <i>Baseline</i> N = 18 | Uge 12 N = 6         | Uge 24 N = 4         |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Andel, der når LLN (95 % CI)                                    |                        | 0,43<br>(0,20; 0,75) | 0,62<br>(0,35; 0,88) |

<sup>a</sup>. Patienter med ALC < 500 celler/mm<sup>3</sup> ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Tegomilfumarat og dimethylfumarat metaboliseres hurtigt af esteraser, før de når det systemiske kredsløb til den samme aktive metabolit, monomethylfumarat, ved oral administration.

Farmakokinetisk sammenlignelighed af tegomilfumarat med dimethylfumarat gennem analyse af monomethylfumarat-eksponering er blevet påvist (se pkt. 5.2), således at virkningsprofiler forventes at

være ens. Desuden var arten, mønsteret og hyppigheden af bivirkninger rapporteret fra begge pivotale bioækvivalensstudier ens for tegomilfumarat og dimethylfumarat.

#### Kliniske studier med dimethylfumarat

Der blev udført to 2 års randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (DEFINE med 1.234 patienter og CONFIRM med 1.417 patienter) med patienter med recidiverende remitterende multipel sklerose (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 attack 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*-karakteristika: alder 39 år, sygdomsvarighed 7,0 år, EDSS-score 2,0. Derudover havde 16 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 28 % havde  $\geq 2$  angreb i det foregående år og 42 % havde tidligere modtaget anden godkendt MS-behandling. I MR-kohorten havde 36 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner ved *baseline* (gennemsnitligt antal Gd+ læsioner: 1,4).

I CONFIRM havde patienterne følgende mediane *baseline*-karakteristika: alder 37 år, sygdomsvarighed 6,0 år, EDSS-score 2,5. Derudover havde 17 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 32 % havde  $\geq 2$  angreb i det foregående år og 30 % havde tidligere modtaget andre godkendte MS-behandlinger. I MR-kohorten havde 45 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner (gennemsnitligt antal Gd+ læsioner: 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 angreb efter 2 år - og i det primære endepunkt i studiet CONFIRM - årlig angrebsrate (*annualised relapse rate*, ARR) efter 2 år.

ARR for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i CONFIRM-studiet, svarende til en reduktion på 29 % ( $p = 0,013$ ), som er i overensstemmelse med godkendte ordinationsoplysninger.

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

|                                                      | DEFINE  |                                         | CONFIRM |                                         |                      |
|------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                      | Placebo | Dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt | Placebo | Dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt | Glatirameracetat     |
| <b>Kliniske endepunkter<sup>a</sup></b>              |         |                                         |         |                                         |                      |
| Antal patienter                                      | 408     | 410                                     | 363     | 359                                     | 350                  |
| Årlig angrebsrate                                    | 0,364   | 0,172***                                | 0,401   | 0,224***                                | 0,286*               |
| Rateforhold (95 % CI)                                |         | 0,47<br>(0,37; 0,61)                    |         | 0,56<br>(0,42; 0,74)                    | 0,71<br>(0,55; 0,93) |
| Andel med angreb                                     | 0,461   | 0,270***                                | 0,410   | 0,291**                                 | 0,321**              |
| Risikoforhold (95 % CI)                              |         | 0,51<br>(0,40; 0,66)                    |         | 0,66<br>(0,51; 0,86)                    | 0,71<br>(0,55; 0,92) |
| Andel med 12-ugers bekræftet invaliditetsprogression | 0,271   | 0,164**                                 | 0,169   | 0,128 <sup>#</sup>                      | 0,156 <sup>#</sup>   |
| Risikoforhold (95 % CI)                              |         | 0,62<br>(0,44; 0,87)                    |         | 0,79<br>(0,52; 1,19)                    | 0,93<br>(0,63; 1,37) |

|                                                                                          |               |                      |                |                      |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Andel med 24-ugers bekræftet invaliditetsprogression                                     | 0,169         | 0,128 <sup>#</sup>   | 0,125          | 0,078 <sup>#</sup>   | 0,108 <sup>#</sup>   |
| Risikoforhold (95 % CI)                                                                  |               | 0,77<br>(0,52; 1,14) |                | 0,62<br>(0,37; 1,03) | 0,87<br>(0,55; 1,38) |
| <b>Endepunkter ved MR-scanning<sup>b</sup></b>                                           |               |                      |                |                      |                      |
| Antal patienter                                                                          | 165           | 152                  | 144            | 147                  | 161                  |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi) af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner over 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)***      |
| Middel læsionsforhold (95 % CI)                                                          |               | 0,15<br>(0,10; 0,23) |                | 0,29<br>(0,21; 0,41) | 0,46<br>(0,33; 0,63) |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi) af Gd-læsioner ved 2 år                               | 1,8<br>(0)    | 0,1<br>(0)***        | 2,0<br>(0,0)   | 0,5<br>(0,0)***      | 0,7<br>(0,0)**       |
| Odds-forhold (95 % CI)                                                                   |               | 0,10<br>(0,05; 0,22) |                | 0,26<br>(0,15; 0,46) | 0,39<br>(0,24; 0,65) |
| Gennemsnitligt antal (medianværdi) af nye hypointense T1-læsioner over 2 år              | 5,7<br>(2,0)  | 2,0<br>(1,0)***      | 8,1<br>(4,0)   | 3,8<br>(1,0)***      | 4,5 (2,0)**          |
| Middel læsionsforhold (95 % CI)                                                          |               | 0,28<br>(0,20; 0,39) |                | 0,43<br>(0,30; 0,61) | 0,59<br>(0,42; 0,82) |

<sup>a</sup>Alle analyser af kliniske endepunkter var *intent-to-treat*; <sup>b</sup>MR-kohorte anvendt ved MR-analyser

\*P-værdi < 0,05; \*\*P-værdi < 0,01; \*\*\*P-værdi < 0,0001; <sup>#</sup>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 dagligt 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 dagligt i ENDORSE-studiet. Patienter, der fik behandling to gange dagligt kontinuerligt, blev behandlet i op til 12 år.

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

I ENDORSE-studiet havde størstedelen af patienterne (> 75 %) ikke bekræftet invaliditetsprogression (målt som 6-måneders vedvarende invaliditetsprogression). Samlede resultater fra de tre studier viste, at tegomilfumarat-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 DEFINE- og CONFIRM-studiet) 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.

#### *Virkning hos patienter med høj sygdomsaktivitet*

Der blev i studierne DEFINE og CONFIRM observeret en konsistent behandlingseffekt på attacker 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 angreb i løbet af ét år og med en eller flere Gd-forstærkede læsioner på MR-scanning (n = 42 i DEFINE, n = 51 i CONFIRM) eller
- Patienter, der ikke har responderet på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (af mindst et års varighed) af beta-interferon, og som har haft mindst 1 angreb i det foregående år, mens de var i behandling, og mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kranial MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller patienter, der har haft en uændret eller øget angrebsrate i det foregående år sammenlignet med de foregående 2 år (n = 177 i DEFINE, n = 141 i CONFIRM).

### Pædiatrisk population

Virningen af tegomilfumarat hos pædiatriske patienter er ikke blevet fastslået. Men da bioækvivalens af tegomilfumarat og dimethylfumarat blev påvist hos voksne, forventes det, baseret på disse resultater, at ækvivalente doser af tegomilfumarat vil resultere i lignende monomethylfumarat eksponeringsniveauer hos unge RRMS-personer i alderen 13 til 17 år, som observeret i denne population med dimethylfumarat.

Sikkerheden og effektiviteten af dimethylfumarat ved pædiatrisk RRMS blev evalueret i et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret (interferon beta-1a) parallelgruppestudie hos patienter med RRMS i alderen 10 til under 18 år. 150 patienter blev randomiseret til dimethylfumarat (240 mg to gange dagligt oralt) eller interferon beta-1a (30 mikrogram intramuskulært 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**

### Kliniske studier med tegomilfumarat

Det kliniske udviklingsprogram med tegomilfumarat hårde kapsler omfatter fire farmakokinetiske studier med raske voksne studiedeltagere.

Det indledende studie gjorde det muligt at karakterisere et sikkert dosisområde for tegomilfumarat, beskrivelse af menneskelig metabolisme og udvælgelse af en endelig lægemiddelformulering til de efterfølgende pivotale bioækvivalensstudier.

De tre pivotale bioækvivalensstudier blev udført under forskellige slags måltidsforhold. Alle tre studier var af lignende design og blev udført i lignende studiepopulationer med raske mandlige og kvindelige studiedeltagere.

Oralt administreret tegomilfumarat undergår en hurtig præsystemisk hydrolyse ved hjælp af esteraser og omdannes til dets primære metabolit, monomethylfumarat, samt de inaktive metabolitter. Tegomilfumarat kan ikke kvantificeres i plasma efter oral administration. Derfor blev alle

bioækvivalensvurderinger med tegomilfumarat udført med plasmamonomethylfumarat-koncentrationer.

Farmakokinetisk vurdering har vurderet eksponeringen for monomethylfumarat efter oral administration af 348 mg tegomilfumarat og 240 mg dimethylfumarat. Bioækvivalensstudier blev udført med tegomilfumarat under fastende forhold, betingelser med lavt fedtindhold, lavt kalorieindhold (svarende til at tage et let måltid eller snack) og under forhold med højt fedtindhold og højt kalorieindhold. Tegomilfumarat forventes at give en samlet virknings- og sikkerhedsprofil svarende til dimethylfumarat.

### Absorption

Idet de hårde tegomilfumarat enterokapsler indeholder minitabletter, som er beskyttede af et syreresistent overtræk, absorberes de først, når de forlader maven (generelt under 1 time). Den gennemsnitlige  $T_{\max}$  for monomethylfumarat ved administration af tegomilfumarat hårde kapsler er 2,0 timer (interval 0,75 til 5,0 timer), når tegomilfumarat gives i fastende tilstand, og 4,67 timer (interval 0,67 til 9,0 timer), når tegomilfumarat gives i ikke-fastende tilstand. Efter en enkeltdosis på 348 mg administreret fastende eller ikke-fastende var den gennemsnitlige maksimale koncentration af monomethylfumarat ( $C_{\max}$ ) henholdsvis 2.846,12 ng/ml og 1.443,49 ng/ml. Det samlede omfang af monomethylfumarat-eksponering (dvs.  $AUC_{0-\infty}$ ) i fastende eller ikke-fastende tilstand var 3.693,05 ng/ml\*t og 3.086,56 ng/ml\*t hos raske studiedeltagere. Samlet set steg  $C_{\max}$  og AUC nogenlunde proportionalt med dosis i det undersøgte dosisinterval (174,2 mg til 348,4 mg tegomilfumarat som enkeltdoser).

Tegomilfumarat bør tages sammen med mad, da det giver en bedre tolerance i forhold til rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter oral administration af 240 mg monomethylfumarat varierer mellem 60 l og 90 l. Proteinbindingen af monomethylfumarat i plasma hos mennesker var under 25 % og var ikke afhængig af koncentrationen.

### Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres tegomilfumarat i stort omfang af esteraser, som findes alle steder i mave-tarm-kanalen, blodet og vævene, inden det når systemkredsløbet. Esterase-metabolisme af tegomilfumarat producerer monomethylfumarat, den aktive metabolit, og tetraethylenglycol som primær inaktiv metabolit. Den gennemsnitlige eksponering for tetraethylenglycol (TTEG; målt ved  $AUC_{0-t}$ ) overstiger beskedent den gennemsnitlige monomethylfumarat-eksponering med ca. 22 %. Hos mennesker er monomethyl-fumaryl-tetraethylenglycolesteren af fumarsyre (FA-TTEG-MMF) og fumaryl-tetraethylenglycol (FA-TTEG) blevet identificeret som forbigående mindre metabolitter i plasma i ng/ml-området. *In vitro*-data ved anvendelse af humane lever S9-fraktioner tyder på hurtig metabolisme til henholdsvis fumarsyre, tetraethylenglycol og monomethylfumarat.

Yderligere metabolisme af monomethylfumarat sker gennem esteraser efterfulgt af tricarboxylsyrecyklussen (TCA) uden involvering af cytochrom P450-systemet (CYP). Fumarsyre og citronsyre og glucose er de resulterende metabolitter af monomethylfumarat i plasma.

### Elimination

Monomethylfumarat elimineres hovedsageligt som kuldioxid i udåndingsluften, og kun spormængder genfindes i urinen. Den terminale halveringstid af monomethylfumarat er kort (ca. 1 time), og der er ingen cirkulerende monomethylfumarat til stede efter 24 timer hos flertallet af individerne.

Der forventes ikke akkumulering af moderstof eller monomethylfumarat ved administration af flere doser tegomilfumarat ved det terapeutiske regime.

Tetraethylenglycol (TTEG) elimineres fra plasma med en gennemsnitlig  $\pm$  SD terminal halveringstid på  $1,18 \pm 0,12$  timer. Tetraethylenglycol elimineres hovedsageligt i urinen.

### Linearitet

Monomethylfumarat-eksponering øges på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde med enkeltdoser af tegomilfumarat i det undersøgte dosisområde på 174,2 mg til 348,4 mg, svarende til et dosisområde for dimethylfumarat på 120 mg til 240 mg.

Dosislinearitet med orale dimethylfumarat-formuleringer viste, at den associerede monomethylfumarat-eksponering stiger omtrent dosisproportionalt med enkeltdoser og flere doser i det undersøgte dosisområde på 49 mg til 980 mg.

### Farmakokinetik i særlige patientgrupper

På basis af resultaterne i variansanalysen (ANOVA) er kropsvægt hovedkovariansen for monomethylfumarat-eksponering (ved  $C_{\max}$  og AUC) hos studiedeltagere med RRMS, men den havde ingen indflydelse på sikkerheden og virkningen i de kliniske studier.

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

### *Pædiatrisk population*

Den farmakokinetiske profil af monomethylfumarat efter administration af tegomilfumarat er ikke blevet undersøgt. Dimethylfumarats farmakokinetiske profil ved en dosis på 240 mg to gange dagligt 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 ( $C_{\max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12h}$ :  $3,62 \pm 1,16$  timer mg/l, hvilket svarer til en samlet daglig AUC på 7,24 timer mg/l).

Da bioækvivalens af tegomilfumarat og dimethylfumarat blev påvist hos voksne, forventes det, baseret på disse resultater, at ækvimolære doser af tegomilfumarat vil resultere i lignende eksponeringsniveauer for monomethylfumarat hos unge studiedeltagere med RRMS i alderen 13 til 17 år som observeret i denne population med dimethylfumarat.

### *Nedsat nyrefunktion*

Evalueret af farmakokinetik hos personer med nedsat nyrefunktion blev ikke udført.

### *Nedsat leverfunktion*

Idet tegomilfumarat og monomethylfumarat metaboliseres ved hjælp af esteraser uden involvering af CYP450-systemet, blev farmakokinetikken hos individer med nedsat leverfunktion ikke evalueret (se pkt. 4.2 og 4.4).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Mutagenese

Der er ikke udført genotoksicitetsstudier med tegomilfumarat.

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

Den humane metabolit FA-TTEG-MMF var negativ i en AMES og en *in vivo*-kombineret mikronukleus- og kometanalyse hos rotter.

Publicerede data om den humane metabolit TTEG blev betragtet som negative i en række *in vitro* mutagenicitets- og cytogenetiske studier. Derudover viste to mikronukleus-analyser hos henholdsvis mus (ip) og rotter (po) negative resultater op til 5 g/kg.

### Karcinogenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med tegomilfumarat.

Der blev udført karcinogenicitetsstudier med dimethylfumarat i op til 2 år hos 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 svarede til under den anbefalede humane dosis (baseret på AUC). Den forreste del af maven hos gnavere findes ikke tilsvarende hos mennesker.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med TTEG. En publiceret litteraturgennemgang af lavmolekylære ethylenglycoler konkluderede, at karcinogenicitetsrisikoen for TTEG er lav baseret på fraværet af neoplasmer og tumordannelse i kroniske gnaverstudier med henholdsvis ethylenglycol og diethylenglycol.

### Toksikologi

I et 90-dages sammenlignende toksikologisk studie hos rotter med tegomilfumarat og dimethylfumarat blev der observeret ændringer i maven (fokal/multifokal fortykkelse; ikke-glandulær epitelhyperplasi), nyrer (tubulær basofili/vakuolisering) og pankreas (acinær celleapoptose) hos dyr behandlet med tegomilfumarat og dimethylfumarat med tilsvarende incidens og sværhedsgrad. Alle tegomilfumarat-relaterede fund var reversible ved afslutningen af en 28 dages restitutionsperiode med undtagelse af den minimale sværhedsgrad af acinær celleapoptose i pankreas hos hunner fra tegomilfumarat- og dimethylfumaratgrupperne. Forekomsten af acinær celleapoptose i pankreas ved afslutningen af restitutionsperioden var lavere hos dyr behandlet med tegomilfumarat.

Et 28-dages intravenøst toksikologisk studie med de humane metabolitter FA-TTEG-MMF og FA-TTEG viste ingen bivirkninger ved eksponering svarende til 8-9,7 gange  $C_{\max}$  ved MRHD for tegomilfumarat.

Studier med dimethylfumarat hos gnavere, kaniner og aber blev udført med en opløsning af dimethylfumarat (dimethylfumarat i 0,8 % hydroxypropylmethylcellulose) administreret via oral 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 sæddannende 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 kendes ikke hos mennesker.

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.

### Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af reproduktion og udviklingstoksicitet med tegomilfumarat.

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 påvist, at dimethylfumarat passerer placentamembranen ind i føtalt blod hos rotter og kaniner med ratio af føtal-maternel plasmakonzentration på henholdsvis 0,48-0,64 og 0,1. Der blev ikke observeret misdannelser ved nogen dosis af dimethylfumarat hos rotter eller kaniner. Administration af dimethylfumarat ved orale doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til drægtige rotter under organogenesen resulterede i bivirkninger hos moderdyret ved 4 gange den anbefalede dosis baseret på AUC og lav fostervægt og forsinket ossifikation (metatarsaler og bagbensfalanger) ved 11 gange den anbefalede dosis baseret på AUC. Den lavere fostervægt og den forsinkede ossifikation blev betragtet som værende sekundært 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 øgede antallet af 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

Der er ikke udført toksicitetsstudier med tegomilfumarat hos unge dyr.

2 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 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold (syre resistente minitabletter)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)  
Croscarmellosematrik (E466)  
Talcum  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat (E470b)  
Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titandioxid (E171)  
Triethylcitrat (E1505)  
Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Macrogol  
Gul jernoxid (E172)

#### Kapselskal

Gelatine (E428)  
Titandioxid (E171)  
Brilliant Blue FCF (E133)

#### Kapseltryk (hvidt blæk)

Shellac  
Kaliumhydroxid  
Titandioxid (E171)  
Propylenglycol (E1520)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### HDPE-flasker:

30 måneder.

#### oPA/aluminium/PVC-aluminiumblister

2 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

### HDPE-flasker

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### oPA/aluminium/PVC-aluminiumblistere

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### HDPE-flasker

Flasker med børnesikret polypropylenhætte og tørremiddelbeholder (en beholder til 174 mg og to beholdere til 348 mg).

174 mg enterokapsler: flaske med 14 hårde enterokapsler

348 mg enterokapsler: flasker med 56 eller 168 (3 × 56) hårde enterokapsler

Slug ikke tørremiddelbeholderen/tørremiddelbeholderne.

### oPA/aluminium/PVC-aluminiumblistere

174 mg enterokapsler: pakninger med 14 hårde enterokapsler.

348 mg enterokapsler: pakninger med 56 hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien  
Tlf.: +34 93 475 96 00  
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/001

EU/1/25/1947/002

EU/1/25/1947/003

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Delorbis Pharmaceuticals LTD  
17 Athinon street, Ergates Industrial Area  
2643 Ergates Lefkosia  
Cypern

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000  
Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avinguda De Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE - FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 174,2 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
14 hårde enterokapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Slug ikke tørremiddelbeholderen. Beholderen skal forblive i flasken, indtil alle kapslerne er administreret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

RIULVY 174 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET - FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 174,2 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
14 hårde enterokapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Slug ikke tørremiddelbeholderen. Beholderen skal forblive i flasken, indtil alle kapslerne er administreret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE - BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 174,2 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
14 hårde enterokapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

RIULVY 174 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE - FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 348,4 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
56 hårde enterokapsler  
168 hårde enterokapsler (3 × 56)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Slug ikke tørremiddelbeholderen. Beholderen skal forblive i flasken, indtil alle kapslerne er administreret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/004  
EU/1/25/1947/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

RIULVY 348 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET - FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 348,4 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
56 hårde enterokapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Slug ikke tørremiddelbeholderne. Beholdere skal forblive i flasken, indtil alle kapslerne er administreret.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/004  
EU/1/25/1947/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE - BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård enterokapsel indeholder 348,4 mg tegomilfumarat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård enterokapsel  
56 hårde enterokapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1947/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

RIULVY 348 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde  
tegomilfumarat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**RIULVY 174 mg enterokapsler, hårde**  
**RIULVY 348 mg enterokapsler, hårde**  
tegomilfumarat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage RIULVY
3. Sådan skal du tage RIULVY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad RIULVY er**

RIULVY er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof **tegomilfumarat**.

##### **Hvad RIULVY bruges til**

RIULVY anvendes til behandling af recidiverende (attakvis) remitterende multipel sklerose (MS) hos patienter i alderen 13 år og derover.

MS er en kronisk sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS), herunder hjernen og rygmærven. Attakvis remitterende MS er kendetegnet ved gentagne angreb (tilbagefald) af symptomer fra nervesystemet. Symptomerne varierer fra patient til patient, men omfatter typisk gangbesvær, balanceproblemer og synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn eller dobbeltsyn). Disse symptomer kan forsvinde helt, når tilbagefaldet er overstået, men nogle gener kan vare ved.

##### **Sådan virker RIULVY**

RIULVY lader til at virke ved at forhindre kroppens forsvarssystem i at skade din hjerne og rygmærve. Dette kan også hjælpe med til at forsinke fremtidig forværring af MS.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage RIULVY**

##### **Tag ikke RIULVY**

- **hvis du er allergisk over for tegomilfumarat, relaterede stoffer (kaldet fumarater eller fumarsyreestere)** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis der er formodning om, at du lider af en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), eller hvis PML er blevet bekræftet.

### Advarsler og forsigtighedsregler

RIULVY kan påvirke antallet af **hvide blodlegemer**, dine **nyrer** og din **lever**. Inden du starter med at tage RIULVY, vil din læge tage en blodprøve og bestemme antallet af hvide blodlegemer i dit blod samt kontrollere, at dine nyrer og din lever fungerer korrekt. Din læge vil tage disse blodprøver regelmæssigt under behandlingen. Hvis antallet af dine hvide blodlegemer falder under behandlingen, vil din læge muligvis overveje yderligere tests eller afbryde behandlingen.

Hvis du mener, at din MS bliver værre (f.eks. svaghed eller synsændringer), eller hvis du bemærker nye symptomer, skal du straks tale med din læge, da dette kan være symptomer på en sjælden hjerneinfektion kaldet PML. PML er en alvorlig lidelse, der kan resultere i svær invaliditet eller død.

**Tal med din læge**, før du tager RIULVY, hvis du har:

- en svær **nyresygdom**
- en svær **leversygdom**
- en sygdom i **maven** eller **tarmsystemet**
- en alvorlig **infektion** (såsom lungebetændelse)

Herpes zoster (helvedesild) kan forekomme ved behandling med RIULVY. I visse tilfælde er der forekommet alvorlige komplikationer. **Du skal omgående informere lægen**, hvis du har mistanke om, at du har symptomer på helvedesild.

En sjælden, men alvorlig nyresygdom kaldet Fanconis syndrom er blevet indberettet med et lægemiddel indeholdende dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere anvendt til behandling af psoriasis (en hudsygdom). Hvis du bemærker, at du tisser mere, er mere tørstig og drikker mere end normalt, at dine muskler virker svagere, du brækker en knogle eller blot har ømhed og smerter, skal du kontakte lægen hurtigst muligt, så det kan blive undersøgt nærmere.

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 13 år, da der ikke foreligger nogen data for denne aldersgruppe.

### Brug af andre lægemidler sammen med RIULVY

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Oplys især, hvis du tager følgende:

- lægemidler, der indeholder **fumarsyreestere** (fumarater), som anvendes til behandling af psoriasis
- **lægemidler, der påvirker kroppens immunsystem**, herunder **kemoterapi, immunundertrykkende lægemidler eller andre lægemidler, der anvendes til behandling af MS**
- **lægemidler, der påvirker nyrerne**, herunder **nogle antibiotika** (til behandling af infektioner), **vanddrivende lægemidler** (*diuretika*), **visse typer smertestillende lægemidler** (såsom ibuprofen og andre lignende lægemidler mod gigt og lægemidler, som købes uden recept) og lægemidler, der indeholder **lithium**
- hvis du tager RIULVY sammen med visse typer vacciner (*levende vacciner*), kan det forårsage, at du får en infektion, og bør derfor undgås. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt andre typer vacciner (*ikke-levende vacciner*) skal gives.

### Brug af RIULVY sammen med alkohol

Indtagelse af mere end en lille mængde (mere end 50 ml) stærk alkohol (mere end 30 volumen%; f.eks. spiritus) skal undgås den første time efter indtagelse af RIULVY, da alkohol kan interagere med dette lægemiddel. Dette kan medføre irritation i maven, især hos personer der allerede har tilbøjelighed til dette.

## **Graviditet og amning**

### Graviditet

Der er begrænset information om virkningen af dette lægemiddel på det ufødte barn, hvis det bruges under graviditeten. Tag ikke RIULVY, hvis du er gravid, medmindre du har drøftet det med din læge, og dette lægemiddel er klart nødvendigt for dig.

### Amning

Det vides ikke, om det aktive stof i RIULVY udskilles i modermælk. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller med at tage RIULVY. Denne overvejelse vil afveje fordelene for dit barn ved at amme og fordelene for dig ved behandling.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det forventes ikke, at RIULVY påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **RIULVY indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage RIULVY**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### **Startdosis:**

Den anbefalede startdosis er 174 mg to gange dagligt.

Tag denne startdosis de første 7 dage og tag derefter den normale dosis.

### **Normal dosis:**

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 348 mg to gange dagligt.

RIULVY er til oral anvendelse.

Hver enterokapsel skal sluges hel med lidt vand. Kapslen må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges, idet dette kan øge hyppigheden af nogle af bivirkningerne.

Tag RIULVY sammen med mad – det kan hjælpe med at reducere nogle af de meget almindelige bivirkninger (angivet i punkt 4).

## **Hvis du har taget for meget RIULVY**

**Kontakt omgående din læge**, hvis du har taget for mange kapsler. Du kan opleve bivirkninger, som ligner dem, der beskrives herunder i punkt 4.

## **Hvis du har glemt at tage RIULVY**

**Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Du kan tage den glemte dosis, hvis der er mindst 4 timer mellem doserne. Ellers vent til din næste planlagte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

## **Alvorlige bivirkninger**

### **PML og lavere lymfocytaltal**

Hyppigheden af PML kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (ikke kendt).

RIULVY kan sænke antallet af lymfocytter (en type hvide blodlegemer). Har du et lavt antal hvide blodlegemer, kan det øge din risiko for infektion, herunder risikoen for en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan resultere i svær invaliditet eller død. PML er forekommet efter 1 til 5 års behandling, og din læge bør derfor fortsætte med at overvåge dine hvide blodlegemer under hele din behandling, og du skal være opmærksom på eventuelle symptomer på PML som beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være højere, hvis du tidligere har taget et lægemiddel, der forringer funktionaliteten af din krops immunsystem.

Symptomerne på PML kan ligne et MS-angreb. Symptomer kan inkludere ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsændringer, ændret tankegang eller hukommelse, forvirring eller personlighedsændringer eller tale- og kommunikationsvanskeligheder, der varer længere end nogle dage.

Hvis du mener, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer under behandlingen med RIULVY, er det derfor meget vigtigt, at du taler med din læge så hurtigt som muligt. Du skal også tale med din partner eller omsorgspersoner og fortælle dem om din behandling. Der kan opstå symptomer, som du ikke selv er opmærksom på.

→ **Ring straks til din læge, hvis du får nogen af disse symptomer**

### **Svære overfølsomhedsreaktioner**

Hyppigheden af svære overfølsomhedsreaktioner kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (ikke kendt).

Rødme i ansigtet eller på kroppen er en meget almindelig bivirkning. Hvis rødmen ledsages af et rødt udslæt eller nældefeber, og du samtidig får et eller flere af følgende symptomer:

- hævelse af ansigt, læber, mund eller tunge (*angioødem*)
- hivende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed (*dyspnø, hypoksi*)
- svimmelhed eller bevidstløshed (*hypotension*)

kan dette dog være tegn på en svær overfølsomhedsreaktion (*anafylaksi*).

→ **Stop med at tage RIULVY, og ring omgående til en læge**

## **Andre bivirkninger**

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- rødme i ansigtet eller på kroppen med en varm, eventuel meget varm, brændende fornemmelse eller kløe (*blussen*)
- løs afføring (*diarré*)
- kvalme
- mavesmerter eller mavekramper

→ **Hvis du tager lægemidlet sammen med mad**, kan det hjælpe med at reducere ovennævnte bivirkninger

Stoffer, der kaldes ketoner, som kroppen producerer naturligt, er meget almindelige i urinanalyser under RIULVY-behandling.

**Tal med lægen** om, hvordan disse bivirkninger skal håndteres. Lægen sætter muligvis din dosis ned. Sæt ikke dosis ned, medmindre din læge beder dig om det.

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- irritation i slimhinden i mave-tarm-kanalen (*gastroenteritis*)
- opkastning
- fordøjelsesbesvær (*dyspepsi*)
- irritation i slimhinden i maven (*gastritis*)
- gener i mave-tarm-kanalen
- brændende fornemmelse
- hedeture, varm fornemmelse
- kløende hud (*pruritus*)
- udslæt
- lyserøde eller røde pletter på huden (*erytem*)
- hårtab (*alopeci*)

Bivirkninger, som kan påvises i blod- eller urinprøver

- lavt antal hvide blodlegemer (*lymfopeni, leukopeni*) i blodet. Nedsat antal hvide blodlegemer kan betyde, at din krop er dårligere i stand til at bekæmpe en infektion. Såfremt du får en alvorlig infektion (såsom lungebetændelse), skal du straks kontakte din læge.
- protein (*albumin*) i urinen
- forhøjet niveau af leverenzymmer (*ALAT, ASAT*) i blodet

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- allergiske reaktioner (*overfølsomhed*)
- nedsat antal blodplader

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- leverbetændelse og forhøjede niveauer af leverenzymmer (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- herpes zoster (helvedesild) med symptomer såsom blærer, brændende, kløende eller smertende hud, typisk på den ene side af overkroppen eller ansigtet og andre symptomer såsom feber og svaghed i de tidlige stadier af infektionen, efterfulgt af følelsesløshed, kløe eller røde plamager med svære smerter
- løbende næse (*rinoré*)

**Børn (i alderen 13 år og derover) og unge**

Ovennævnte bivirkninger gælder også for børn og unge.

En række bivirkninger blev indberettet hyppigere hos børn og unge end hos voksne, f.eks. hovedpine, mavesmerter eller -kramper, opkastning, ondt i halsen, hoste og menstruationssmerter.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken eller blisterpakningen og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

For HDPE-flasker: Slug ikke tørremiddelbeholderne. Beholderen/beholderne skal forblive i flasken, indtil alle kapslerne er administreret.

For HDPE-flasker: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
For oPA/aluminium/PVC-aluminiumblistere: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **RIULVY indeholder:**

- Aktivt stof: tegomilfumarat.  
RIULVY 174 mg: Hver hård enterokapsel indeholder 174,2 mg tegomilfumarat.  
RIULVY 348 mg: Hver hård enterokapsel indeholder 348,4 mg tegomilfumarat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose (E461i), croscarmellosenatrium (E466) (i det væsentlige natriumfrit, se punkt 2), talcum, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat (E470c), hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), triethylcitrat (E1505), methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), polyvinylalkohol (E1203), macrogol, gelatine (E428), titaniumdioxid (E171), brillant blå FCF (E133), gul jernoxid (E172), shellac, kaliumhydroxid, propylenglycol (E1520).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

#### HDPE-flasker

RIULVY 174 mg hårde enterokapsler er hvide uigennemsigtige og lyseblå uigennemsigtige og påtrykt med '174' og fås i pakninger indeholdende 14 hårde enterokapsler med en tørremiddelbeholder pr. flaske.

RIULVY 348 mg hårde enterokapsler er lyseblå uigennemsigtige og påtrykt med '348' og fås i pakninger indeholdende 56 eller 168 hårde enterokapsler med to tørremiddelbeholdere pr. flaske.

Slug ikke tørremiddelbeholderen/tørremiddelbeholderne.

#### oPA/aluminium/PVC-aluminiumblistere

RIULVY 174 mg hårde enterokapsler er hvide uigennemsigtige og lyseblå uigennemsigtige og påtrykt med '174' og fås i pakninger indeholdende 14 hårde enterokapsler.

RIULVY 348 mg hårde enterokapsler er lyseblå uigennemsigtige og påtrykt med '348' og fås i pakninger indeholdende 56 hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanien

Tlf.: +34 93 475 96 00

E-mail: [medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

## **Fremstiller**

Delorbis Pharmaceuticals LTD  
17 Athinon street, Ergates Industrial Area  
2643 Ergates Lefkosia  
Cypern

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA 3000  
Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spanien  
Tlf.: +34 93 475 96 00  
E-mail: [medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

Neuraxpharm Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

### **Lietuva**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

### **България**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Тел.: +34 93 475 96 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Neuraxpharm France  
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

### **Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o  
Tel:+420 739 232 258

### **Magyarország**

Neuraxpharm Hungary Kft.  
Tel.: +36 (30) 542 2071

### **Danmark**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf.:+46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

### **Malta**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

### **Deutschland**

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

### **Nederland**

Neuraxpharm Netherlands BV  
Tel: +31 70 208 5211

### **Eesti**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

### **Norge**

Neuraxpharm Sweden AB  
Tlf: +46 (0)8 30 91 41  
(Sverige)

### **Ελλάδα**

Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

### **Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel: + 43 (0) 1 208 07 40

### **España**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Tel: +34 93 475 96 00

### **Polska**

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 783 423 453

### **France**

### **Portugal**

Neuraxpharm France  
Tél: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**  
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 602 24 21

**Ireland**  
Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 428 7777

**Ísland**  
Neuraxpharm Sweden AB  
Sími: +46 (0)8 30 91 41  
(Svíþjóð)

**Italia**  
Neuraxpharm Italy S.p.A.  
Tel: +39 0736 980619

**Κύπρος**  
Brain Therapeutics IKE  
Τηλ: +302109931458

**Latvija**  
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: +351 910 259 536

**România**  
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenija**  
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 93 475 96 00

**Slovenská republika**  
Neuraxpharm Slovakia a.s.  
Tel: +421 255 425 562

**Suomi/Finland**  
Neuraxpharm Sweden AB  
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**  
Neuraxpharm Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 30 91 41

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.