

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit
RIULVY 348 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit

Jokainen kova enterokapseli sisältää 174,2 mg tegomiilifumaraattia.
(174 mg tegomiilifumaraattia vastaa 120 mg dimetyylifumaraattia)

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit

Jokainen kova enterokapseli sisältää 348,4 mg tegomiilifumaraattia.
(348 mg tegomiilifumaraattia vastaa 240 mg dimetyylifumaraattia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

174 mg enterokapselit, kovat

Vaaleansini-valkoiset kovat liivate-enterokapselit, koko 0, noin 21 mm mittainen, runko-osaan valkoisella musteella painettu "174", sisältää vaaleankeltaisia minitabletteja.

348 mg enterokapselit, kovat

Vaaleansiniset, kovat liivate-enterokapselit, koko 00, noin 24 mm mittainen, runko-osaan valkoisella musteella painettu "348", sisältää vaaleankeltaisia minitabletteja.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

RIULVY on tarkoitettu aikuispotilaiden ja vähintään 13-vuotiaiden pediatrien potilaiden aaltomaisen MS-taudin (relapsoiva-remittoiva multipeliskleroosi [RRMS]) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aloitussuositus on 174 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos suurennetaan seitsemän päivän hoidon jälkeen suositeltuun annokseen 348 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta. Potilas saa ottaa unohtuneen annoksen vain, jos annosten väliin jää neljä tuntia aikaa. Muussa tapauksessa potilaan tulee odottaa ja ottaa seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Annoksen pienentäminen väliaikaisesti 174 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa voi vähentää haittavaikutuksina esiintyvien punastumisen ja maha-suolikanavan oireiden esiintyvyyttä. Suositeltuun ylläpitoannokseen, 348 mg kahdesti vuorokaudessa, tulisi palata kuukauden kuluessa.

Tegomiilifumaraatti otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tegomiilifumaraatti-valmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa parantaa siedettävyyttä, jos potilaalla esiintyy punastumista tai maha-suolikanavan haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Erityiset populaatiot

Iäkkäät

Tegomiilifumaraattia sai kliinisissä tutkimuksissa vain pieni joukko 55-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita eikä niissä ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he valmisteeseen eri tavoin kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2). Vaikuttavan aineen vaikutustavan perusteella annoksen muuttamiseen iäkkäillä ei ole teoreettisia perusteita.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tegomiilifumaraatti-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella annosta ei ole tarpeen muuttaa (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Annostus vähintään 13-vuotiaille pediatriksille potilaille on sama kuin aikuisille. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Turvallisuutta ja tehokkuutta alle 13-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä kokonaisina. Kapselia tai sen sisältöä ei saa murskata, jakaa, liuottaa, imeskellä eikä pureskella, sillä minitablettien enteropäällyste estää maha-suolikanavan ärsytystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Epäilty tai vahvistettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tegomiilifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat monometyylifumaraatiksi suun kautta annettaessa (ks. kohta 5.2). Tegomiilifumaraattiin liittyvien riskien odotetaan olevan samankaltaisia kuin dimetyylifumaraatille raportoidut riskit, vaikka kaikkia alla lueteltuja riskejä ei ole havaittu erityisesti tegomiilifumaraatin kohdalla.

Verikokeet/laboratoriotutkimukset

Munuaisten toiminta

Dimetyylifumaraattihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden potilaiden munuaiskokeiden tuloksissa on havaittu muutoksia (ks. kohta 4.8). Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Munuaisten (esim. kreatiniini, veren ureatyppi ja virtsatutkimus) toiminnan tutkimista suositellaan ennen hoidon

aloittamista, 3 ja 6 kuukauden hoidon jälkeen, ja sen jälkeen 6-12 kuukauden välein sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan toiminta

Dimetyylifumaraattihoidosta saattaa aiheutua maksavaurio, mukaan lukien maksaentsyymien pitoisuuden nousu (≥ 3 kertaa normaalin yläraja (ULN)) ja kokonaisbilirubiinitasojen nousu (≥ 2 ULN). Maksavaurio saattaa ilmetä päivien, viikkojen tai pidemmän ajan kuluttua.

Haittavaikutusten on havaittu hävinneen, kun hoito on lopetettu. Seerumin aminotransferaasien (esim. alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)) ja kokonaisbilirubiinitasojen määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Lymfosyytit

Tegomiilifumaraatti-hoitoa saaneille potilaille voi kehittyä lymfopenia (ks. kohta 4.8). Ennen hoidon aloittamista on määritettävä senhetkinen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien.

Jos lymfosyyttimäärä on normaalialueen rajan alapuolella, mahdolliset syyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista. Tegomiilifumaraattia ei ole tutkittu potilailla, joiden lymfosyyttimäärä on ennestään pieni, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, jolla on vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$).

Hoidon aloittamisen jälkeen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien, on otettava 3 kuukauden välein.

Lymfopeenisten potilaiden tehostettua valvontaa suositellaan progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) lisääntyneen riskin vuoksi seuraavalla tavalla:

- Jos potilaalla on pitkittynyt vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$) yli 6 kuukauden ajan, hoito pitää keskeyttää.
- Jos potilaan absoluuttisen lymfosyyttimäärän kohtalainen väheneminen $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$ pitkittyy yli 6 kuukauden ajaksi, hoidon hyöty–riskitasapaino on arvioitava uudelleen.
- Jos potilaan lymfosyyttimäärä on paikallisen laboratorion viitealueen mukaisten normaaliarvojen alarajan (LLN) alapuolella, absoluuttisen lymfosyyttimäärän säännöllistä tarkkailua suositellaan. Lisätekijät, jotka saattavat entisestään lisätä yksilöllistä PML:n riskiä, on otettava huomioon (ks. PML-alakohta alla).

Lymfosyyttimääriä on seurattava kunnes ne ovat palautuneet (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärien palauduttua ja muiden hoitovaihtoehtojen puuttuessa on hoidon keskeyttämisen jälkeen käytettävä kliinistä harkintaa päätettäessä siitä, aloitetaanko tegomiilifumaraattihoito uudelleen vai ei.

Magneettikuvaus (MRI)

Ennen hoidon aloittamista lähtötilanteen (yleensä 3 kuukauden sisällä otettu) magneettikuva pitää olla käytettävissä vertailukuvana. Magneettikuvauksen uusimisen tarvetta on arvioitava kansallisten ja paikallisten hoitosuosistusten mukaan. Magneettikuvausta voidaan pitää osana tehostettua valvontaa hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut PML-riski. Jos PML:ää epäillään, magneettikuvaus on tehtävä välittömästi osana diagnostiikkaa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Dimetyylifumaraatti-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu PML:ää (ks. kohta 4.8). PML on John-Cunningham-viruksen (JCV) aiheuttama opportunistinen infektio, joka voi johtaa kuolemaan tai vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen.

PML-tapauksia on ilmennyt dimetyylifumaraatin ja muiden fumaraatteja sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, potilaan lymfopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä alle normaaliarvojen). Pitkittynyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraatti-

hoidon yhteydessä, mutta riskiä ei kuitenkaan voi poissulkea lievää lymfopeniaa sairastavilla potilailla.

Lisätekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa lisääntyneeseen PML:n riskiin lymfopenian yhteydessä, ovat seuraavat:

- tegomiilifumaraatti -hoidon kesto. PML-tapaukset ovat esiintyneet noin 1–5 vuotta kestäneen hoidon jälkeen, vaikkakin tarkka suhde hoidon keston on tuntematon.
- voimakas immuunipuolustuksen kannalta tärkeiden CD4+- ja erityisesti CD8+-T- solumäärien väheneminen (ks. kohta 4.8) ja
- aiempi immunosuppressiivinen tai immunomoduloiva hoito (ks. alla).

Lääkäreiden pitää tutkia potilaansa selvittääkseen, ovatko oireet merkki neurologisesta toimintahäiriöstä, ja jos ovat, ovatko ne MS-taudille tyypillisiä vai viittaavatko ne mahdollisesti PML:ään.

PML:ään viittaavan ensilöydöksen tai -oireen ilmaantuessa on lopetettava tegomiilifumaraatti-hoito ja tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, mukaan lukien JCV:n DNA-määritys aivo-selkäydinnesteestä kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). PML:n oireet voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaiheen oireita. Tyypilliset PML:ään liittyvät oireet ovat moninaisia, ne etenevät vuorokausien tai viikkojen ajan, ja niihin kuuluu progressiivinen kehon toispuoleinen heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä ajattelukyvyyn, muistin ja orientaation muutokset, jotka johtavat sekavuuteen ja persoonallisuuden muutoksiin. Lääkärien pitää kiinnittää erityistä huomiota PML:ään viittaaviin oireisiin, joita potilas ei välttämättä huomaa. Potilasta on myös neuvottava kertomaan hoidosta kumppanilleen tai häntä hoitaville henkilöille, sillä he saattavat huomata oireita, joita potilas ei huomaa.

PML voi ilmetä ainoastaan, jos potilaalla on JCV-infektio. On otettava huomioon, että lymfopenian vaikutusta seerumista tehtävän JCV-vasta-ainemäärityksen tarkkuuteen ei ole tutkittu dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla. On myös huomioitava, että JCV-vasta-ainemäärityksen negatiivinen tulos (lymfosyyttimäärän ollessa normaali) ei sulje pois myöhemmän JCV-infektion mahdollisuutta.

Jos potilaalle kehittyy PML, tegomiilifumaraattihoito on lopetettava pysyvästi.

Hoitoa edeltävät immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Tegomiilifumaraattihoitoon tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole tutkittu silloin, kun potilaat ovat siirtyneet siihen toisista taudin etenemiseen vaikuttavista hoidoista. On mahdollista, että aiempi immunosuppressiohoito vaikuttaa PML:n kehittymiseen tegomiilifumaraattihoitoa saavilla potilailla.

PML-tapauksia on esiintynyt potilailla, joita on aiemmin hoidettu natalitsumabilla, jonka käytössä PML on vahvistettu riski. Lääkäreiden on huomattava, että natalitsumabihoidon äskettäisen lopettamisen jälkeen ilmenneisiin PML-tapauksiin ei välttämättä liity lymfopeniaa.

Lisäksi suurin osa dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä vahvistetuista PML-tapauksista oli potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet immunomoduloivaa hoitoa.

Kun potilas siirtyy toisesta taudin etenemiseen vaikuttavasta hoidosta tegomiilifumaraattiin, toisen hoidon puoliintumisaika ja vaikutustapa on otettava huomioon, jotta vältetään additiivinen immuunivaikutus samalla kun pienennetään MS-taudin uudelleen aktivoitumisen riskiä. Täydellisen veren kuvan määrittämistä suositellaan ennen tegomiilifumaraattihoitoa aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. edellä oleva kohta Verikokeet/laboratoriotutkimukset).

Vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tegomiilifumaraattia ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi näiden potilaiden hoitoa harkittaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Vaikea aktiivinen ruoansulatuselimistön sairaus

Tegomiilifumaraattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea aktiivinen maha-suolikanavan sairaus. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa näillä potilailla.

Punastuminen

Dimetyylifumaraattihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista 34 %:lla esiintyi punastumista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla punastumista esiintyi, punoitus oli voimakkuudeltaan lievää tai keskivaikeaa. Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiini-välitteistä. Lyhyestä hoitajaksosta enteropäällysteettömällä 75 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksella saattaa olla hyötyä potilaille, jotka kokevat punastumisen sietämättömäksi (ks. kohta 4.5). Punastumisen esiintyvyys ja voimakkuus vähenivät annostelujakson aikana kahdessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa.

Kliinisissä tutkimuksissa kolmella yhteensä 2 560:sta dimetyylifumaraattihoitoa saaneesta potilaasta esiintyi vakavia punastumisoireita, jotka olivat todennäköisesti yliherkkyys- tai anafylaktoidisia reaktioita. Nämä haittavaikutukset eivät olleet hengenvaarallisia, mutta ne johtivat sairaalahoitoon. Lääkkeen määrääjien ja potilaiden on oltava tarkkana tämän riskin suhteen vakavien punastumisoireiden esiintyessä (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Anafylaktiset reaktiot

Dimetyylifumaraatin annon jälkeisiä anafylaksia-/anafylaktoidisia reaktiotapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Oireita voivat olla hengenahdistus, hypoksia, hypotensio, angioedeema, ihottuma tai urtikaria. Dimetyylifumaraatin aiheuttaman anafylaksian mekanismia ei tunneta.

Nämä reaktiot ilmenevät yleensä ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta niitä saattaa esiintyä myös milloin tahansa hoidon aikana, ja ne saattavat olla vakavia ja henkeä uhkaavia. Potilaita on neuvottava lopettamaan tegomiilifumaraatin ottaminen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heillä esiintyy anafylaksian oireita tai merkkejä. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Infektioiden (60 % vs 58 %) ja vakavien infektioiden (2 % vs 2 %) esiintyvyys oli vaiheen 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa samankaltaista dimetyylifumaraattia tai lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kuitenkin jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tegomiilifumaraattihoitoon keskeyttämistä on harkittava ja hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista tegomiilifumaraatin immuunivastetta muuntavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.1). Tegomiilifumaraattia saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on vakavia infektoita, eivät saa aloittaa tegomiilifumaraattihoitoa ennen kuin infektio/infektiot ovat parantuneet.

Vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli $< 0,8 \times 10^9/L$ tai $< 0,5 \times 10^9/L$ (ks. kohta 4.8). Jos hoitoa jatketaan, kun potilaalla on kohtalainen tai vaikea, pitkittynyt lymfopenia, opportunistisen infektion, PML mukaan lukien, mahdollisuutta ei voida sulkea pois (ks. kohdan 4.4 alakohta PML).

Vyöruusu (herpes zoster -infektiot)

Vyöruusutapauksia on esiintynyt dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä. Suurin osa tapauksista ei ollut vakavia, mutta myös vakavia tapauksia on raportoitu, mukaan lukien disseminoitunut vyöruusu,

silmänseudun vyöruusu, korvan vyöruusu, neurologinen herpes zoster -infektio, herpes zoster -infektion aiheuttama meningoenkefaliitti ja herpes zoster -infektion aiheuttama meningomyeliitti. Näitä haittatapahtumia saattaa ilmetä missä tahansa vaiheessa hoidon aikana.

Dimetyylifumaraattihoitoa saavia potilaita on seurattava vyöruusun oireiden ja löydösten havaitsemiseksi etenkin, jos potilaalla on raportoitu samanaikaisesti lymfosytopenia. Jos vyöruusu todetaan, potilaalle pitää antaa siihen asianmukaista hoitoa. Jos potilaalla on vakava infektio, on harkittava hoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen

Hoito tulee aloittaa asteittaisesti, jotta vältettäisiin punastumisoireet ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset (ks. kohta 4.2).

Fanconin oireyhtymä

Dimetyylifumaraattia sisältävän lääkevalmisteen ja muiden fumaarihapon estereiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu Fanconin oireyhtymän tapauksia. Fanconin oireyhtymän varhainen diagnoosi ja tegomiilifumaraattihoiton lopettaminen on tärkeää, jotta munuaisten vajaatoiminta ja osteomalasia voidaan estää, sillä oireyhtymä on yleensä korjaantuva. Tärkeimmät merkit ovat proteinuria, glukosuria (jossa verensokeri arvot ovat normaalit), hyperaminoasiduria ja fosfaturia (mahdollisesti samanaikaisesti hypofosfatemian kanssa). Oireyhtymän edetessä saattaa ilmetä muita oireita, kuten polyuriaa, polydipsiaa ja proksimaalista lihasheikkoutta. Harvoissa tapauksissa saattaa ilmetä hypofosfateemista osteomalasiaa (jonka yhteydessä on paikantamatonta luukipua), kohonnut seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuus ja rasisusmurtumia.

On tärkeää huomata, että Fanconin oireyhtymä voi ilmetä, vaikka kreatiniinipitoisuus ei olisi kohonnut eikä glomerulusten suodatusnopeus olisi pieni. Jos epäselviä oireita ilmenee, Fanconin oireyhtymä pitää ottaa huomioon ja tehdä asianmukaiset tutkimukset.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili on laadullisesti samanlainen pediatriassa potilailla kuin aikuisilla, ja siksi varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatriassa potilaita. Kvantitatiiviset erot turvallisuusprofiilissa, katso kohta 4.8.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) kapselia kohden, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Syöpälääkkeet, immunosuppressiiviset tai kortikosteroidihoidot

Tegomiilifumaraatin käyttöä yhdessä syöpälääkkeiden tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole tutkittu, joten niitä samanaikaisesti käytettäessä on oltava varovainen. MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa pahenemisvaiheiden samanaikainen hoito lyhytaikaisella laskimoon annettavalla kortikosteroidikuurilla ei ollut yhteyttä kliinisesti merkittävään infektioiden lisääntymiseen.

Rokotteet

Rokotteiden, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia, antoa kansallisen rokotusohjelman mukaisesti voidaan harkita tegomiilifumaraattihoiton aikana. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 71 relapsoivaa-remittovaa MS-tautia sairastavaa potilasta, dimetyylifumaraattia 240 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 kuukauden ajan (n = 38) tai pegyloimatonta interferonia vähintään 3 kuukauden ajan (n = 33) saaneilla potilailla saavutettiin samankaltainen immuunivaste (määritettiin ≥ 2 -kertaisena nousuna rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin)

tetanustoksoidille (muistiantigeeni) ja konjugoituneelle meningokokki C -polysakkaridirokotteelle (neoantigeeni). Immuunivaste konjugoimattoman 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen eri serotyypeille (T-solusta riippumaton antigeeni) sen sijaan vaihteli kummassakin hoitoryhmässä. Positiivinen immuunivaste, joka määritettiin vasta-ainetitterin ≥ 4 -kertaisena nousuna näille kolmelle rokotteelle, saavutettiin harvemmalla potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Pieniä numeerisia eroja vasteessa tetanustoksoidille ja serotyyppiin 3 pneumokokkipolysakkaridille havaittiin pegyloimattoman interferonin hyväksi.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavissa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden annon tehosta ja turvallisuudesta tegomiilifumaraattia saaville potilaille. Eläviin rokotteisiin saattaa liittyä suurempi kliinisen infektion riski eikä niitä saa antaa tegomiilifumaraattihoitoa saaneille potilaille, ellei tämän riskin poikkeustapauksissa katsota olevan pienempi kuin potilaalle koituva riski, jos rokotusta ei anneta.

Muut fumaarihapon johdannaiset

Muiden (paikallisesti tai systeemisesti käytettävien, esim. dimetyylifumaraatti) fumaarihapon johdannaisten samanaikaista käyttöä hoidon aikana on vältettävä.

Dimetyylifumaraatti metaboloituu ihmisellä valtaosin esteraasien toimesta ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Metaboloituminen jatkuu edelleen sitruunahappokierrossa ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallisuutta. CYP-entsyymien toiminnan estymistä ja induktiota selvittäneissä tutkimuksissa, P-glykoproteiinitutkimuksessa tai dimetyylifumaraatin ja monometyylifumaraatin (dimetyylifumaraatin ensisijaisen metaboliitin) proteiineihin sitoutumista koskevissa *in vitro* -tutkimuksissa ei havaittu mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutusriskejä.

Muiden aineiden vaikutukset dimetyylifumaraattiin

Multippeliskleroosipotilaiden hoidossa yleisesti käytetyillä lääkevalmisteilla, lihakseen annettavalla interferoni-beta-1a:lla ja glatirameeriasetaatilla on tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia dimetyylifumaraatin kanssa. Näiden ei havaittu vaikuttavan dimetyylifumaraatin farmakokineettiseen profiiliin.

Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiini-välitteistä. Kahdessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa enteropäällysteettömän 325 mg:n (tai vastaavan) asetyylisalisyylihappoannoksen anto 30 minuuttia ennen dimetyylifumaraatin antoa 4 vuorokauden ja 4 viikon hoitojakson ajan ei muuttanut dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia. Asetyylisalisyylihappohoitoon liittyvät mahdolliset riskit on otettava huomioon ennen samanaikaista käyttöä tegomiilifumaraatin kanssa potilailla, joilla on aaltomainen MS-tauti. Asetyylisalisyylihapon pitkäaikaisesta (> 4 viikkoa) jatkuvasta käytöstä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tegomiilifumaraattia saavien potilaiden samanaikainen hoito munuaistoksisilla lääkevalmisteilla (esim. aminoglykosideilla, diureeteilla, ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä tai litiumilla) saattaa suurentaa munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten (esim. proteinurian, ks. Kohta 4.8) riskiä (ks. kohta 4.4 Verikokeet/laboratoriotutkimukset).

Alkoholin kohtuukäyttö ei muuttanut altistusta dimetyylifumaraatille eikä siihen liittynyt haittavaikutusten lisääntymistä. Vahvojen (alkoholia yli 30 tilavuusprosenttia sisältävien) alkoholijuomien käyttöä suurina määrinä tulisi välttää tunnin ajan tegomiilifumaraatin ottamisesta, sillä alkoholi saattaa lisätä maha-suolikanavan haittavaikutusten esiintyvyyttä.

Dimetyylifumaraatin vaikutukset muihin aineisiin

Vaikka tutkimuksia ei ole tehty tegomiilifumaraatilla, *in vitro* CYP-induktio- ja inhibiitiotutkimuksissa ei havaittu yhteisvaikutusta dimetyylifumaraatin ja suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden välillä. *In vivo* -tutkimuksessa dimetyylifumaraatin samanaikainen anto suun kautta annettavan

yhdistelmäehkäisyvalmisteen (norgestimaatti ja etinyyliestradioli) kanssa ei vaikuttanut oleellisesti suun kautta annettavalle ehkäisyvalmisteen altistukseen. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogeenejä sisältävien suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, mutta tegomiilifumaraatin ei odoteta vaikuttavan näille valmisteille altistukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia dimetyylifumaraatin kanssa on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tegomiilifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Toisesta aineesta, dimetyylifumaraatista, on saatavilla kohtalainen määrä tietoa raskaana olevista naisista (300–1 000 raskaudesta), jotka pohjautuvat raskausrekisteriin ja markkinoille tulon jälkeisiin spontaaneihin raportteihin. Dimetyylifumaraatin raskausrekisteriin oli dokumentoitu prospektiivisesti kerätty 289 raskauden lopputulokset MS- potilailta, jotka olivat altistuneet dimetyylifumaraatille. Dimetyylifumaraattialtistuksen keston mediaani oli 4,6 raskausviikkoa, ja kuudennen raskausviikon jälkeinen altistus oli vähäistä (44 raskautta). Näin varhaisessa vaiheessa raskautta tapahtuvalla dimetyylifumaraattialtistuksella ei havaittu epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta yleisväestöön verrattuna. Pidempikestoisen tai myöhemmin raskauden aikana tapahtuvan dimetyylifumaraattialtistuksen riskejä ei tunneta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi tegomiilifumaraatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Tegomiilifumaraattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tegomiilifumaraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tegomiilifumaraattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tegomiilifumaraatin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Toisen aineen, dimetyylifumaraatin, prekliinistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa hedelmällisyyden heikentymisen riskiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tegomiilifumaraatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Suun kautta annettaessa tegomiilifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat nopeasti monometyylifumaraatiksi ennen kuin ne pääsevät systeemiseen verenkiertoon, haittavaikutukset ovat samanlaisia metaboloitumisen jälkeen.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat punastuminen (35 %) ja maha-suolikanavan oireet (ripuli [14 %], pahoinvointi [12 %], vatsakipu [10 %], ylävatsakipu [10 %]). Punastuminen ja maha-suolikanavan oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden

aikana). Potilailla, joilla punastumista ja maha-suolikanavan oireita esiintyy, näitä oireita saattaa esiintyä ajoittain koko dimetyylifumaraattihoiton ajan. Hoidon keskeyttämiseen johtavia yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys >1 %) dimetyylifumaraattihoitoa saavilla potilailla ovat punastuminen (3 %) ja maha-suolikanavan oireet (4 %).

Dimetyylifumaraattia on saanut lumekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 2 513 potilasta enimmillään 12 vuoden ajan. Kokonaisaltistus vastaa 11 318:aa potilasvuotta. Yhteensä 1 169 potilasta on saanut dimetyylifumaraattihoitoa vähintään 5 vuoden ajan, ja 426 potilasta vähintään 10 vuoden ajan. Kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat yhdenmukaisia lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa mainitaan haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
- Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Infektiot	Gastroenteriitti	Yleinen
	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)	Tuntematon
	Vyöruusu	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lymfopenia	Yleinen
	Leukopenia	Yleinen
	Trombosytopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaksia	Tuntematon
	Hengenahdistus	Tuntematon
	Hypoksia	Tuntematon
	Hypotensio	Tuntematon
	Angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Polttava tunne	Yleinen
Verisuonisto	Punastuminen	Hyvin yleinen
	Kuumat aallot	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Rinorea	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
	Maha-suolikanavan oireet	Yleinen
Maksa ja sappi	ASAT-arvon nousu	Yleinen
	ALAT-arvon nousu	Yleinen
	Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Eryteema	Yleinen
	Alopesia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuuma olo	Yleinen
Tutkimukset	Ketoaineita virtsassa	Hyvin yleinen
	Albumiinia virtsassa	Yleinen
	Veren valkosolujen määrän väheneminen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Punastuminen

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa sekä punastumisen ilmaantuvuus (34 % vs 4 %) että kuumat aallot (7 % vs 2 %) lisääntyivät dimetyylifumaraatilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeeseen. Punastumista kuvataan yleensä punoituksena tai kuumina aaltoina, mutta se voi käsittää muitakin oireita (esim. lämmön tunne, punaisuus, kutina tai poltteen tunne). Punastumisoireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista esiintyy, sitä saattaa esiintyä ajoittain koko dimetyylifumaraattihoidon ajan. Potilailla, joilla oli punastumista, suurimmalla osalla punastumistapahtumat olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista kaikkiaan 3 % keskeytti hoidon punastumisen takia. Vakavia punastumisoireita, joille voi olla ominaista yleistynyt eryteema, ihottuma ja/tai kutina, havaittiin alle 1 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Ruoansulatuselimistön oireet

Maha-suolikanavan oireiden esiintyvyys (esim. ripuli [14 % vs. 10 %], pahoinvointi [12 % vs. 9 %], ylävatsakipu [10 % vs. 6 %], vatsakipu [9 % vs. 4 %], oksentelu [8 % vs. 5 %] ja dyspepsia [5 % vs. 3 %]) oli suurempi dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla maha-suolikanavan oireita esiintyy, nämä saattavat jatkua ajoittain koko dimetyylifumaraattihoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista, joilla maha-suolikanavan haittavaikutuksia esiintyi, ne olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Neljä prosenttia (4 %) dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista keskeytti hoidon maha-suolikanavaan kohdistuvien haittavaikutusten takia. Vakavia maha-suolikanavan haittavaikutuksia, kuten gastroenteriittiä ja gastriittiä, havaittiin 1 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta

Lumekontrolloiduista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella suurimmalla osalla potilaista, joiden maksan transaminaasiarvot olivat suurentuneet, arvot olivat alle 3-kertaiset viitearvojen ylärajaan (ULN) nähden. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin suurentuneita maksan transaminaasiarvoja lumehoitoa saaneisiin verrattuna ensisijaisesti ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana. ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna havaittiin vastaavasti 5 % ja 2 %:lla lumehoitoa saaneista sekä 6 % ja 2 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista. Hoidon keskeytti suurentuneiden maksan transaminaasiarvojen takia alle 1 % potilaista. Keskeyttämisiä tapahtui yhtä usein dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla ja lumehoitoa saaneilla potilailla. Transaminaasiarvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna ja samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurentumista yli 2-kertaiseksi ULN:ään verrattuna ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa dimetyylifumaraatin annon seurauksena on raportoitu maksaentsyymien pitoisuuden suurentumista ja lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita (transaminaasiarvojen suurentumista vähintään 3-kertaiseksi ULN:ään verrattuna ja samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurentumista yli 2-kertaiseksi ULN:ään verrattuna). Raportoidut haittavaikutukset ovat hävinneet hoidon lopettamisen myötä.

Lymfopenia

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa useimpien potilaiden (yli 98 %) lymfosyyttiarvot olivat normaalit ennen hoidon aloittamista. Keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen dimetyylifumaraattihoitovuoden aikana ja tasaantui sen jälkeen. Lymfosyyttimäärät pienenivät keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvoista. Lymfosyyttimäärien keskiarvot ja mediaanit pysyivät normaaliarvojen rajoissa. Lymfosyyttimääriä alle $0,5 \times 10^9/l$ havaittiin alle 1 %:lla lumehoitoa saaneista ja 6 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärä oli alle $0,2 \times 10^9/l$ yhdellä dimetyylifumaraattihoitoa saaneella potilaalla, mutta ei yhdelläkään lumehoitoa saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa (sekä kontrolloiduissa että kontrolloimattomissa) 41 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista oli lymfopenia (määritelty näissä tutkimuksissa arvoksi $< 0,91 \times 10^9/l$). Lievää lymfopeniaa (määrät $\geq 0,8 \times 10^9/l - < 0,91 \times 10^9/l$) havaittiin 28 %:lla potilaista; kohtalaista lymfopeniaa (määrät $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 11 %:lla potilaista; vaikeaa lymfopeniaa (määrät $< 0,5 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 2 %:lla potilaista. Vaikean lymfopenian ryhmässä lymfosyyttimäärä pysyi suurimmalla osalla tasolla $< 0,5 \times 10^9/l$ hoidon jatkuessa.

Lisäksi kontrolloimattomassa, prospektiivisessä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa dimetyylifumaraattihoiton viikon 48 kohdalla ($n = 185$) CD4+-T-solut olivat vähentyneet kohtalaisesti (määrät $\geq 0,2 \times 10^9/l - < 0,4 \times 10^9/l$) enintään 37 %:lla tai vaikeasti ($< 0,2 \times 10^9/l$) 6 %:lla potilaista, kun taas CD8+-T-solut olivat vähentyneet yleisemmin eli enintään 59 %:lla potilaista määrään $< 0,2 \times 10^9/l$ ja 25 %:lla potilaista määrään $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattihoiton lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (lower limit of normal, LLN), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan (ks. kohta 5.1).

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttamia infektioita, joista on aiheutunut PML:ää (ks. kohta 4.4). PML saattaa johtaa kuolemaan tai toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen. Yhdessä kliinisistä tutkimuksista dimetyylifumaraattia saaneelle yhdelle (1) potilaalle kehittyi PML pitkittyneen vaikean lymfopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä 3,5 vuoden ajan pääasiallisesti $< 0,5 \times 10^9/l$), mikä johti kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeen PML:ää on ilmennyt myös kohtalaisen ja lievän lymfopenian yhteydessä ($> 0,5 \times 10^9/l - < LLN$, paikallisen laboratorion viitealueen mukaan).

Useissa PML-tapauksissa T-solualajjoukkojen määrittämisessä PML:n diagnoosin aikaan CD8+-T- solumäärän havaittiin vähentyneen arvoon $< 0,1 \times 10^9/l$, kun taas CD4+-T-solujen määrä vaihteli ($< 0,05 - 0,5 \times 10^9/l$) ja korreloi enemmän lymfopenian kokonaisvaikeuden kanssa ($< 0,5 \times 10^9/l - < LLN$). Tämän seurauksena CD4+/CD8+-suhde oli kasvanut näillä potilailla.

Pitkittynyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraattihoiton yhteydessä, mutta PML:ää esiintyi myös lievää lymfopeniaa sairastavilla potilailla. Lisäksi suurin osa markkinoille tulon jälkeisistä PML-tapauksista esiintyi yli 50-vuotiailla potilailla.

Vyöruusu (herpes zoster -infektiot)

Dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu vyöruusua (herpes zoster -infektioita). Meneillään olevassa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, jossa dimetyylifumaraattihoitoa sai 1 736 MS-potilasta, noin 5 %:lla potilaista ilmeni yksi tai useampi vyöruusutapahtuma. Niistä 42 % oli lieviä, 55 % keskivaikeita ja 3 % oli vaikea-asteisia. Ensimmäisestä dimetyylifumaraattiannoksesta vyöruusun ilmaantumiseen kulunut aika oli noin 3 kuukaudesta 10 vuoteen. Neljällä potilaalla todettiin vakavia haittavaikutuksia, joista kaikki parantuivat. Useimmilla tutkittavista lymfosyyttien määrä oli normaaliarvojen alarajan yläpuolella, myös niillä tutkittavilla, joilla oli vakava vyöruusu. Suurimmalla osalla tutkittavista, joiden samanaikainen lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan, lymfopenia määriteltiin kohtalaiseksi tai vaikeaksi. Markkinoille tulon jälkeiset vyöruusutapaukset eivät useimmiten olleet vakavia ja hävisivät hoidon myötä. Markkinoille tulon jälkeen vyöruusun saaneiden potilaiden absoluuttisista lymfosyyttimääristä (ALC) on vain vähän tietoja saatavilla. Raportoiduissa tapauksissa suurimmalla osalla potilaista oli kohtalainen ($\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) tai vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) lymfopenia (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotulosten poikkeavuudet

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa virtsan ketoaineiden määrät (1+ tai sitä suurempi) olivat suurempia dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla (45 %) kuin lumehoitoa saaneilla (10 %). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia kliinisiä seurauksia.

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden 1,25-(OH)₂-D-vitamiinipitoisuudet pienenevät suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen lasku kahden vuoden kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna 25 % vs. 15 %) ja lisäkilpirauhashormonipitoisuudet suurenivat dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen kasvu kahden vuoden kohdalla lähtötilanteesta vastaavasti 29 % vs. 15 %). Kummankin parametrin keskimääräiset arvot pysyivät viitearvojen puitteissa.

Ohimenevää keskimääräisen eosinofiilimäärän suurenemista havaittiin ensimmäisen kahden hoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat

Avoimeen, 96 viikon pituiseen, satunnaistettuun, aktiivikontrolloituun tutkimukseen osallistui 10 – < 13-vuotiaita (n = 7) ja 13 – < 18-vuotiaita (n = 71) aaltomaista MS-tautia (relapsoivaa-remittovaa multippeliskleroosia [RRMS]) sairastavia pediatria potilaita, joita hoidettiin 120 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, ja sen jälkeen 240 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa hoidon päättymiseen asti. Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla potilailla oli aiemmin todettu.

Pediatrisen kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma poikkesi aikuisten lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Siksi kliinisen tutkimusasetelman vaikutusta numeerisiin eroihin haittavaikutuksissa pediatristen ja aikuisten potilaiden välillä ei voida poissulkea.

Seuraavat haittatapahtumat raportoitiin useammin ($\geq 10\%$) pediatriassa kuin aikuisväestössä:

- Päänsärkyä raportoitiin 28 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista vs. 36 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista.
- Ruoansulatuselimistön häiriöitä raportoitiin 74 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista vs. 31 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla yleisimmin raportoituja niistä olivat vatsakipu ja oksentelu.
- Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöitä raportoitiin 32 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista vs. 11 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla yleisimmin raportoituja niistä olivat suunielun kipu ja yskä.
- Dysmenorreaa raportoitiin 17 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista vs. 7 %:lla interferonibeeta-1a-hoitoa saaneista potilaista.

Pienessä, 24 viikkoa kestäneessä avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa 13–17-vuotiailla pediatriasilla potilailla, joilla oli RRMS (120 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan ja sen jälkeen 240 mg kahdesti päivässä loppuhoidon ajan; turvallisuuspopulaatio, n=22), jota seurasi 96 viikon jatkotutkimus (240 mg kahdesti päivässä; turvallisuuspopulaatio n=20), turvallisuusprofiili näytti samanlaiselta kuin aikuisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ilmoitetuissa yliannostustapauksissa kuvatut oireet vastasivat tuotteen tunnettua haittavaikutusprofiilia. Dimetyylifumaraatin eliminaation tehostamiseen ei ole tunnettuja hoitokeinoja tai vastalääkettä. Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaisen hoidon aloittamista kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX10

Vaikutusmekanismi

Tegomiilifumaraatin terapeuttisen vaikutuksen mekanismia MS-taudissa ei täysin tunneta. Tegomiilifumaraatti vaikuttaa tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, monometyylifumaraatin, kautta. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että monometyylifumaraatin farmakodynaamiset vaikutukset välittyvät ensisijaisesti transkriptiotekijä ”Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2:n” (Nrf2) säätelemän signaalireitin kautta. Dimetyylifumaraatin on osoitettu aktivoivan Nrf2-riippuvien antioksidanttien (kuten NAD(P)H dehydrogenaasi, kinoni 1; [NQO1]) ilmentymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

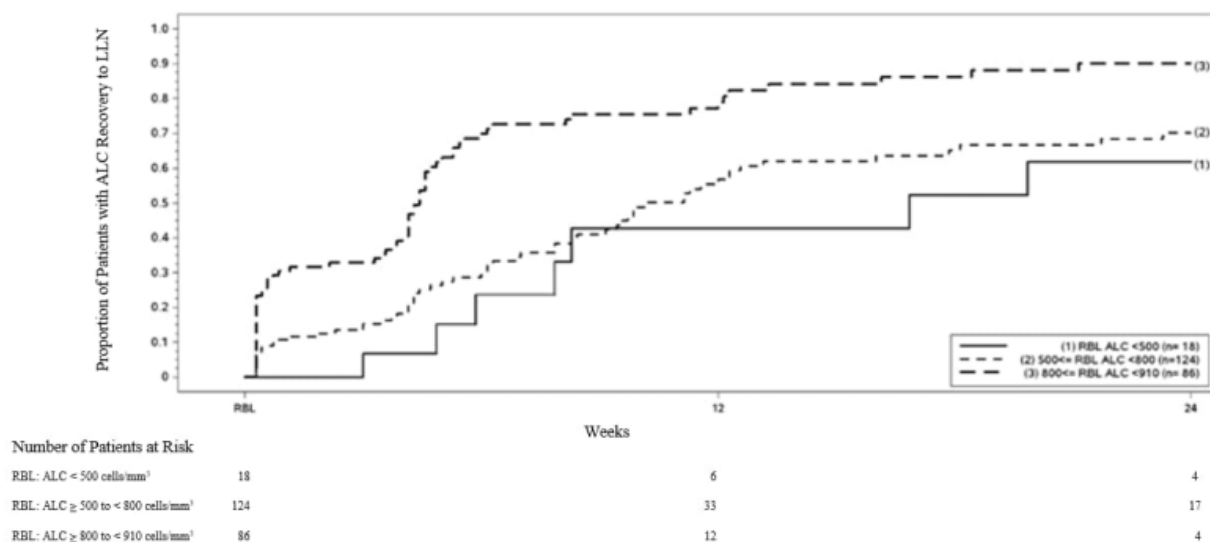
Vaikutukset immuunijärjestelmään

Dimetyylifumaraatilla osoitettiin prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa olevan anti-inflammatorisia ja immuunivastetta muuntavia vaikutuksia. Prekliinisissä malleissa dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti, joka on dimetyylifumaraatin ja tegomiilifumaraatin ensisijainen metaboliitti, vähensivät merkittävästi tulehdusreaktiossa tapahtuvaa immuunisolujen aktivaatiota ja proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Kliinisissä tutkimuksissa psoriaasipotilailla dimetyylifumaraatti vaikutti lymfositteihin proinflammatorisia sytokiiniprofiileja (TH1, TH17) vaimentaen ja siirtäen tasapainoa kohti anti-inflammatorista (TH2) vastetta. Dimetyylifumaraatilla todettiin terapeuttista aktiivisuutta useissa inflammatorisissa ja neuroinflammatorisissa vauriomalleissa. Vaiheen 3 tutkimuksissa MS-potilailla (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) keskimääräinen lymfosittimäärä pieneni ensimmäisen dimetyylifumaraattihoitovuoden aikana keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvosta ja tasaantui sen jälkeen. Näissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla, joiden lymfosittimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (LLN, 910 solua/mm³), seurattiin lymfosittimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan.

Kuvassa 1 on esitetty niiden potilaiden osuudet, joiden arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä saavuttavan normaaliarvojen alarajan ilman pitkittynyttä vaikea-asteista lymfopeniaa. Palautumisen lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen hoidon aikana mitattu absoluuttinen lymfosittimäärä (ALC)

ennen dimetyylifumaraattihoidon lopettamista. Taulukossa 1, taulukossa 2 ja taulukossa 3 on esitetty niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden arvot olivat palautuneet normaaliarvojen alarajaan (absoluuttinen lymfositiväärä $\geq 0,9 \times 10^9/l$) viikolla 12 ja viikolla 24 ja joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä, keskivaikea tai vaikea lymfopenia, sekä pisteittäiset 95 %:n luottamusvälit. Elossaolofunktion Kaplan-Meier-estimaattorin keskivirhe on laskettu Greenwoodin kaavalla.

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmällä arvioidut niiden potilaiden osuudet, joiden absoluuttinen lymfositiväärä (ALC) palautui palautumisen lähtötilanteesta (RBL) normaaliarvojen alarajaan (LLN) (≥ 910 solua/mm³)



Taulukko 1. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskin piirissä olevien potilaiden määrä, joilla on lievä lymfopenia ^a	Perustaso N=86	Viikko 12 N=12	Viikko 24 N=4
Osuus, joka saavutti LLN-arvon (95 % luottamusväli)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfositiväärä < 910 ja ≥ 800 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 2. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa keskivaikea lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskin piirissä olevien potilaiden määrä, joilla on keskivaikea lymfopenia ^a	Perustaso N=124	Viikko 12 N=33	Viikko 24 N=17
Osuus, joka saavutti LLN-arvon (95 % luottamusväli)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfositiväärä < 800 ja ≥ 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 3. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa vaikea-asteinen lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskin piirissä olevien potilaiden määrä, joilla on vaikea lymfopenia ^a	Perustaso N=18	Viikko 12 N=6	Viikko 24 N=4
Osuus, joka saavutti LLN-arvon (95 % luottamusväli)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä < 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tegomiilifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat nopeasti esteraasien vaikutuksesta ennen kuin ne pääsevät systeemiseen verenkiertoon samaksi aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Tegomiilifumaraatin farmakokineettinen vertailukelpoisuus dimetyylifumaraattiin on osoitettu monometyylifumaraattialistuksen analyysin avulla (ks. kohta 5.2), joten tehoprofiilien odotetaan olevan samanlaiset. Molemmissa keskeisissä bioekvivalenssitutkimuksissa myös raportoitujen haittatapahtumien luonne, malli ja esiintymistiheys olivat samanlaisia tegomiilifumaraatin ja dimetyylifumaraatin osalta.

Kliiniset tutkimukset dimetyylifumaraatilla

Aaltomaista relapsoivaa-remittoivaa MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla tehtiin kaksi kahden vuoden kestoista, satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusta (DEFINE, johon osallistui 1 234 potilasta ja CONFIRM, johon osallistui 1 417 potilasta). Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan MS-taudin progressiivisia muotoja sairastavia potilaita.

Teho (ks. taulukko 4) ja turvallisuus osoitettiin potilailla, joiden EDSS-pisteet (expanded disability status scale) olivat 0–5, joilla oli ilmennyt vähintään yksi pahenemisvaihe satunnaistamista edeltäneen vuoden aikana tai joilla kuuden viikon sisällä ennen satunnaistamista tehty aivojen magneettikuvas osoitti vähintään yhden gadoliniumilla tehostuvan (Gd+) leesio. CONFIRM-tutkimus sisälsi arvioitsijan osalta sokkoutetun glatirameeriasetaattivertailuvalmisteryhmän (tutkimushoidon vastetta arvioiva tutkimuslääkäri/tutkija oli sokkoutettu).

DEFINE-tutkimuksessa potilailla oli seuraavat lähtötilanteen mediaaniominaisuudet: ikä 39 vuotta, taudin kesto 7,0 vuotta, EDSS-pisteet 2,0. Lisäksi 16 %:lla potilaista EDSS-pisteet olivat > 3,5, 28 %:lla oli ≥ 2 uusiutumista edellisen vuoden aikana ja 42 % oli aiemmin saanut muita hyväksytyjä MS-hoitoja. MRI-ryhmässä 36 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 1,4).

CONFIRM-tutkimuksessa potilaiden lähtötilanteen mediaaniominaisuudet olivat seuraavat: ikä 37 vuotta, taudin kesto 6,0 vuotta, EDSS-pistemäärä 2,5. Lisäksi 17 %:lla potilaista EDSS-pisteet olivat > 3,5, 32 %:lla oli ≥ 2 uusiutumista edellisen vuoden aikana ja 30 % oli aiemmin saanut muita hyväksytyjä MS-hoitoja. MRI-ryhmässä 45 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 2,4).

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden seuraavat päätetapahtumat pienenevät kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna: DEFINE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheen saaneiden potilaiden osuus kahden vuoden hoidon aikana; CONFIRM-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä (ARR) kahden vuoden hoidon aikana.

Glatirameeriasetaatin ja lumelääkkeen ARR oli 0,286 ja 0,401 CONFIRM-tutkimuksessa, mikä vastaa 29 %:n laskua (p=0,013), joka on yhdenmukainen hyväksytyjen lääkemääräystietojen kanssa.

Taulukko 4. DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten kliiniset ja MRI-päätetapahtumat

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	dimetyylifumaraatti 240 mg kahdesti päivässä	Lume	dimetyylifumaraatti 240 mg kahdesti päivässä	Glatirameeriasetaatti
Kliiniset päätetapahtumat ^a					
Potilaiden lukumäärä	408	410	363	359	350
Vuotuinen relapsimäärä	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Pahenemisvaiheen saaneiden osuus	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 12 viikon ajalta)	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 24 viikon ajalta)	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRI-päätetapahtumat ^b					
Potilaiden lukumäärä	165	152	144	147	161
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Leesioiden keskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Keskimääräinen (mediaani) Gd-leesioiden lukumäärä 2 vuoden kohdalla	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Todennäköisyyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Keskimääräinen (mediaani) uusien T1-hypointensiivisten leesioiden lukumäärä 2 vuoden aikana	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Leesioiden keskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Kaikki kliinisten päätetapahtumien analyysit olivat hoitoaikeen (intent-to-treat, ITT) mukaisia;

^b MRI- analyysissa käytettiin MRI-kohorttia

*p-arvo alle 0,05; **p-arvo alle 0,01; ***p-arvo alle 0,0001; #ei tilastollisesti merkitsevä

Avoimeen, kontrolloimattomaan 8 vuoden pituiseen jatkotutkimukseen (ENDORSE) otettiin pivotaalitutkimuksista (DEFINE ja CONFIRM) mukaan 1 736 kriteerit täyttävää aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavaa potilasta. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida dimetyylifumaraatin pitkäaikaista turvallisuutta aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla. Mukaan otetuista 1 736 potilaasta noin puolet (909, 52 %) sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. Potilaista 501 sai kaikissa kolmessa tutkimuksessa yhtäjaksoisesti dimetyylifumaraattihoitoa annoksella 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Potilaista 249 oli saanut DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa lumelääkettä ja sai ENDORSE-tutkimuksessa dimetyylifumaraattihoitoa annoksella

240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yhtäjaksoista hoitoa kahdesti vuorokaudessa saaneet potilaat saivat sitä enimmillään 12 vuoden ajan.

ENDORSE-tutkimuksessa yli puolet potilaista, jotka saivat dimetyylifumaraattia 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ei saanut relapsia. Korjattu vuosittainen relapsimäärä (ARR) potilailla, jotka saivat kaikissa kolmessa tutkimuksessa yhtäjaksoisesti hoitoa kahdesti vuorokaudessa, oli DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa 0,187 (95 %:n luottamusväli: 0,156, 0,224) ja ENDORSE-tutkimuksessa 0,141 (95 %:n luottamusväli 0,119, 0,167). Potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin lumelääkettä, korjattu vuosittainen relapsimäärä pieneni DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten 0,330:sta (95 %:n luottamusväli: 0,266, 0,408) ENDORSE-tutkimuksen 0,149:ään (95 % luottamusväli: 0,116, 0,190).

ENDORSE-tutkimuksen potilaista suurimmalla osalla (> 75 %) ei havaittu varmistettua etenevää toimintakyvyn heikkenemistä (määriteltiin 6 kuukauden ajan etenevänä toimintakyvyn heikentymisenä). Näiden kolmen tutkimuksen yhdistetyt tulokset osoittivat, että varmistetun etenevän toimintakyvyn heikentymisen esiintyvyys oli dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla yhdenmukaista ja vähäistä ja että keskimääräinen EDSS-pistemäärä suureni hieman ENDORSE-tutkimuksen kuluessa. Magneettikuvausten (joita tehtiin enimmillään vuoteen 6 asti 752 potilaalle, jotka olivat aiemmin olleet DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten magneettikuvauskohortissa) tulokset osoittivat, että suurimmalla osalla potilaista (noin 90 %:lla) ei ollut Gd-tehosteisia leesioita. Näiden kuuden vuoden aikana uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden ja uusien T1-leesioiden vuotuinen korjattu keskimääräinen lukumäärä pysyi pienenä.

Teho potilailla, joiden tauti on erittäin aktiivinen:

DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa hoitovaikutuksen pahenemisvaiheisiin havaittiin olevan yhdenmukainen niiden potilaiden alaryhmässä, joilla tauti oli erittäin aktiivinen, kun taas hoitovaikutusta toimintakyvyn jatkuvaan heikkenemiseen (varmistettu 3 kuukauden ajalta) ei ollut selvästi osoitettavissa. Erittäin aktiivinen tauti määriteltiin tutkimusasetelmassa seuraavasti:

- Potilaat, joilla oli vähintään 2 pahenemisvaihetta vuoden aikana ja vähintään yksi aivojen MRI-kuvauksessa todettu Gd-tehosteinen lesio (n = 42 DEFINE-tutkimuksessa; n = 51 CONFIRM-tutkimuksessa) tai
- Potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta asianmukaisesti toteutettuun interferonibeetahoitoon (vähintään yksi hoitovuosi), kun heillä oli ollut vähintään yksi hoidon aikainen pahenemisvaihe edeltävänä vuonna ja vähintään yhdeksän aivojen MRI-tutkimuksessa todettua T2-hyperintensiivistä leesioita tai vähintään yksi Gd-tehosteinen lesio, tai potilaat, joilla pahenemisvaiheiden määrä ei ollut muuttunut tai se oli lisääntynyt vuotta aikaisemmin verrattuna sitä edeltäviin 2 vuoteen (n = 177 DEFINE-tutkimuksessa; n = 141 CONFIRM-tutkimuksessa).

Pediatriset potilaat

Tegomiilifumaraatin tehoa pediatriassa potilailla ei ole osoitettu. Koska tegomiilifumaraatin ja dimetyylifumaraatin bioekvivalenssi on kuitenkin osoitettu aikuisilla, on näiden tulosten perusteella odotettavissa, että tegomiilifumaraatin ekvimolaariset annokset johtavat samanlaisiin monometyylifumaraattialtistustasoihin 13–17-vuotiailla nuorilla RRMS-potilailla kuin tässä populaatiossa dimetyylifumaraatilla.

Dimetyylifumaraatin turvallisuutta ja tehoa aaltomaista MS-tautia (relapsoivaa-remittoivaa multippleiskleroosia [RRMS]) sairastavilla pediatriassa potilailla arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa (interferonibeeta-1a) rinnakkaisryhmätutkimuksessa, johon osallistui 10 – <18-vuotiaita RRMS-potilaita. Sataviisikymmentä potilasta satunnaistettiin saamaan dimetyylifumaraattia (240 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa) tai interferonibeeta-1a:ta (30 mikrog lihakseen kerran viikossa) 96 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ei havaittu viikolla 96 aivojen magneettikuvauksessa uusia tai äskettäin laajentuneita T2-hyperintensiivisiä leesioita. Pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma oli uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden lukumäärä aivojen magneettikuvauksessa viikolla 96. Esitetyt tilastotiedot ovat kuvailevia, koska ensisijaiselle päätetapahtumalle ei ollut määritetty etukäteen konfirmatorista hypoteesia.

Niiden potilaiden osuus hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) populaatiossa, joilla ei ollut uusia tai äskettäin laajentuneita T2-leesioita magneettikuvauksessa viikolla 96 suhteessa lähtötilanteeseen, oli dimetyylifumaraattiryhmässä 12,8 % vs. interferonibeeta-1a-ryhmässä 2,8 %. Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden keskimääräinen lukumäärä viikolla 96 suhteessa lähtötilanteeseen, lähtötilanteen T2-leesioiden lukumäärän ja iän mukaan korjattuna (ITT-populaatio pois lukien potilaat, joilla ei ollut magneettikuvaustuloksia), oli dimetyylifumaraattiryhmässä 12,4 ja interferonibeeta-1a-ryhmässä 32,6.

Kliinisen pahenemisvaiheen todennäköisyys 96 viikon pituisen avoimen tutkimusjakson aikana oli dimetyylifumaraattiryhmässä 34 % ja interferonibeeta-1a-ryhmässä 48 %.

Turvallisuusprofiili dimetyylifumaraattia saavilla (13 – <18-vuotiailla) pediatriisilla potilailla oli kvalitatiivisesti yhdenmukainen aikuisilla potilailla aiemmin todetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Tegomiilifumaraattia koskevat kliiniset tutkimukset

Tegomiilifumaraattia sisältävien kovien kapselien kliininen kehitysohjelma käsittää neljä farmakokineettistä tutkimusta terveillä aikuisilla henkilöillä.

Alkuperäinen tutkimus mahdollisti tegomiilifumaraatin turvallisen annosalueen karakterisoinnin, ihmisen aineenvaihdunnan kuvauksen ja lopullisen farmaseuttisen formulaation valinnan myöhempiä keskeisiä bioekvivalenssitutkimuksia varten.

Kolme keskeistä bioekvivalenssitutkimusta suoritettiin useissa erilaisissa ateriaolosuhteissa. Kaikki kolme tutkimusta olivat rakenteeltaan samanlaisia, ja ne suoritettiin samanlaisissa terveiden miesten ja naisten tutkimuspopulaatioissa.

Suun kautta annettu tegomiilifumaraatti käy esteraasien välityksellä läpi nopean presysteemisen hydrolyysin ja muuntuu pääasialliseksi aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi sekä inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen tegomiilifumaraattia ei ole plasmassa mitattavia määriä. Siksi kaikki tegomiilifumaraatin bioekvivalenssiarvioinnit suoritettiin plasman monometyylifumaraattipitoisuuksilla.

Farmakokineettisessä arvioinnissa on arvioitu altistuminen monometyylifumaraatille suun kautta annetun 348 mg tegomiilifumaraatin ja 240 mg dimetyylifumaraatin jälkeen. Bioekvivalenssitutkimukset suoritettiin tegomiilifumaraatilla paasto-olosuhteissa, vähärasvaisissa ja vähäkalorisissa olosuhteissa (vastaa kevyen aterian tai välipalan nauttimista) ja runsaasti rasvaa ja paljon kaloreita sisältävissä olosuhteissa. Tegomiilifumaraatin odotetaan tarjoavan samanlaisen yleisen tehon ja turvallisuusprofiilin kuin dimetyylifumaraatti.

Imeytyminen

Koska tegomiilifumaraatin kovat enterokapselit sisältävät mikrotabletteja, joita suojaa enteropäällyste, imeytyminen alkaa vasta, kun ne ovat poistuneet mahalaukusta (yleensä alle 1 tunti).

Monometyylifumaraatin mediaani T_{max} kovia tegomiilifumaraattikapseleita annettaessa on 2,0 tuntia (vaihteluväli 0,75–5,0 tuntia), kun tegomiilifumaraattia annetaan paastotilassa, ja 4,67 tuntia (vaihteluväli 0,67–9,0 tuntia), kun tegomiilifumaraatti annetaan ruokailun jälkeen. Kun 348 mg:n kerta-annos annettiin paaston tai ruokailun yhteydessä, keskimääräinen monometyylifumaraatin huippupitoisuus (C_{max}) oli 2 846,12 ng/ml ja 1 443,49 ng/ml. Monometyylifumaraattialtistuksen kokonaismäärä (eli AUC_{0-inf}) paaston tai ruokailun yhteydessä oli 3 693,05 ng/ml*h ja 3086,56 ng/ml*h terveillä henkilöillä. Kaiken kaikkiaan C_{max} - ja AUC -arvot suurensivat tutkituilla annoksilla (174,2–348,4 mg tegomiilifumaraatin kerta-annokset) likimäärin suhteessa annokseen.

Tegomiilifumaraatti on kuitenkin otettava ruoan kanssa, sillä se parantaa siedettävyyttä punastumisen tai maha-suolikanavan häiritsevien vaikutusten kannalta (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Monometyylifumaraatin näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annetun 240 mg dimetyylifumaraattianoksen jälkeen on 60–90 l. Monometyylifumaraatista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin oli alle 25 %, eikä se ollut riippuvaista pitoisuudesta.

Biotransformaatio

Ihmisillä tegomiilifumaraatti metaboloituu voimakkaasti kaikkialla ruoansulatuskanavassa, veressä ja kudoksissa olevien esteraasien välityksellä, ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Tegomiilifumaraatin esteraasimetabolia tuottaa monometyylifumaraattia, aktiivista metaboliittia ja tetraetyleeniglykolia pääasiallisena inaktiivisena metaboliittina. Keskimääräinen alituminen tetraetyleeniglykolille (TTEG; mitattuna AUC_{0-t}) ylittää vaatimattomasti keskimääräisen monometyylifumaraattialitustuksen noin 22 %:lla. Ihmisillä fumaarihapon monometyylifumaryylitetraetyleeniglykoliesteri (FA-TTEG-MMF) ja fumaryylitetraetyleeniglykoli (FA-TTEG) on tunnistettu ohimeneviksi vähäisiksi metaboliiteiksi plasmassa ng/mL alue. Ihmisen maksan S9-fraktioilla saadut *in vitro* -tiedot viittaavat nopeaan metaboloitumiseen fumaarihapoksi, tetraetyleeniglykoliksi ja monometyylifumaraatiksi.

Monometyylifumaraatin metaboloituminen jatkuu edelleen esteraasien välityksellä ja sitä seuraa sitruunahappokierto ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan. Fumaari- ja sitruunahappo sekä glukoosi ovat monometyylifumaraatin metaboliitteja plasmassa.

Eliminaatio

Monometyylifumaraatti eliminoiduu pääosin hiilidioksidina uloshengitettyyn ilmaan, ja virtsaan jää vain pieniä määriä. Monometyylifumaraatin terminaalinen puoliintumisaika on lyhyt (noin 1 tunti) eikä useimmilla potilailla ole monometyylifumaraattia enää verenkierrossa 24 tunnin kuluttua.

Kanta-ainetta tai monometyylifumaraattia ei oleteta kertyvän elimistöön, kun tegomiilifumaraattia annetaan useita annoksia hoito-ohjelman mukaisesti.

Tetraetyleeniglykoli (TTEG) eliminoiduu plasmasta keskimääräisellä $\pm$ SD terminaalaisella puoliintumisaikalla $1,18 \pm 0,12$ tuntia. Tetraetyleeniglykoli eliminoiduu pääasiassa virtsaan.

Lineaarisuus

Monometyylifumaraattialtistus lisääntyy suunnilleen suhteessa annokseen tegomiilifumaraatin kerta-annoksilla tutkitulla 174,2–348,4 mg:n annosalueella, mikä vastaa dimetyylifumaraatin annosaluetta 120–240 mg.

Annoslineaarisuus suun kautta otettavan dimetyylifumaraatin formulaatioilla osoitti, että sitä vastaava monometyylifumaraattialtistus suurenee suunnilleen suhteessa annokseen, kun annetaan yksi tai useampi tutkitun suuruinen annos tutkitulla 49–980 mg annosalueella.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Varianssianalyysin (ANOVA) tulosten perusteella ruumiinpaino on RRMS-potilaiden monometyylifumaraattialtistuksen tärkein kovariaatti ($C_{\max}$ - ja AUC-arvoilla mitattuna), mutta se ei vaikuttanut kliinisissä tutkimuksissa käytettyihin turvallisuus- ja tehomittareihin.

Sukupuoli ja ikä eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi monometyylifumaraatin farmakokinetiikkaan. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Monometyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia tegomiilifumaraatin annon jälkeen ei ole tutkittu. Dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia, kun valmistetta annettiin 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, arvioitiin pienessä, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavilla 13–17-vuotiailla potilailla (n = 21). Dimetyylifumaraatin farmakokinetiikka näillä nuorilla potilailla oli yhdenmukainen aikuisilla potilailla aiemmin todetun kanssa ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, mikä vastaa 24 tunnin kokonais-AUC-arvoa 7,24 h.mg/l).

Koska tegomiilifumaraatin ja dimetyylifumaraatin bioekvivalenssi on osoitettu aikuisilla, näiden tulosten perusteella oletetaan, että tegomiilifumaraatin ekvimolaariset annokset johtavat samanlaisiin monometyylifumaraattialtistustasoihin 13–17-vuotiailla RRMS-potilailla kuin havaittu tässä dimetyylifumaraattia saaneessa ryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Koska tegomiilifumaraatti ja monometyylifumaraatti metaboloituvat esteraasien välityksellä ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan, farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageneesi

Tegomiilifumaraatilla ei ole tehty genotoksisuustutkimuksia.

Dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti olivat negatiivisia *in vitro* -testisarjassa (Amesin testi, nisäkässolujen kromosomipoikkeavuudet). Dimetyylifumaraatti oli negatiivinen rotalla tehdyssä *in vivo* -mikrotumamäärityksessä.

Ihmisen metaboliitti FA-TTEG-MMF oli negatiivinen AMES- ja *in vivo* -yhdistetyssä mikrotuma- ja komeettamäärityksessä rotalla.

Ihmisen metaboliitista TTEG:stä julkaistuja tietoja pidettiin negatiivisina useissa *in vitro* mutageenisuus- ja sytogeneettisyystutkimuksissa. Lisäksi kaksi mikrotumatestiä hiirillä (ip) ja rotilla (po) osoittivat negatiivisia tuloksia aina 5 g/kg asti.

Karsinogeenisuus

Tegomiilifumaraatilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Dimetyylifumaraattia tutkittiin hiirillä ja rotilla enimmillään kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Dimetyylifumaraattia annettiin suun kautta hiirille annoksina 25, 75, 200 ja 400 mg/kg/vrk ja rotille annoksina 25, 50, 100 ja 150 mg/kg/vrk.

Hiirillä munuaistiehyen karsinooman esiintyvyys suureni annoksella 75 mg/kg/vrk, joka vastaa ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaa altistusta (AUC). Rotilla munuaistiehyen karsinooman ja kiveksen välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien esiintyvyys suureni annoksella 100 mg/kg/vrk, josta aiheutuva altistus on noin kaksinkertainen ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaan altistukseen nähden. Näiden löydösten merkitystä ihmisille aiheutuvan riskin kannalta ei tunneta.

Levyepiteelipapillooman ja -karsinooman esiintyvyys ei-rauhasmahassa (etumahassa) suureni hiirillä ihmiselle suositeltua annosta vastaavalla altistuksella ja rotilla tätä pienemmällä altistuksella (AUC:n perusteella). Ihmisillä ei ole vastinetta jyrsijöiden etumahalle.

TTEG:llä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Julkaistussa kirjallisuuskatsauksessa pienimolekyylisistä etyleeniglykoleista pääteltiin, että TTEG:n karsinogeenisuusriski on alhainen perustuen neoplasmojen ja kasvainten muodostumisen puuttumiseen kroonisissa jyrsijätutkimuksissa etyleeniglykolilla ja dietyleeniglykolilla.

Toksikologia

90 päivää kestäneessä vertailevassa toksikologisessa tutkimuksessa rotilla tegomiilifumaraatti- ja dimetyylifumaraattimuutoksia mahassa (fokaalinen/multifokaalinen paksuuntuminen; ei-rauhaseen liittyvä epiteelin liikakasvu), munuaisissa (putkimainen basofilia/vakuolisaatio) ja haimassa (asinaarisoluapoptoosi) havaittiin tegomiilifumaraatilla ja dimetyylifumaraatilla hoidetuilla eläimillä samankaltaisella esiintymistiheydellä ja vakavuusasteella. Kaikki tegomiilifumaraattiin liittyvät löydökset olivat palautuvia 28 päivän toipumisjakson lopussa lukuun ottamatta tegomiilifumaraatti- ja dimetyylifumaraattiryhmiin kuuluvien naaraiden haiman lievää asinaarisoluapoptoosia. Akinaarisoluapoptoosin ilmaantuvuus haimassa toipumisen lopussa oli pienempi tegomiilifumaraatilla hoidetuilla eläimillä.

Ihmisen metaboliiteilla FA-TTEG-MMF ja FA-TTEG tehty 28 päivää kestänyt suonensisäinen toksikologinen tutkimus ei osoittanut haittavaikutuksia altistuksella, joka vastasi 8–9,7-kertaista tegomiilifumaraatin MRHD:n C_{max} -arvoa.

Jyrsijöille, kaniineille ja apinoille annettiin tutkimuksissa dimetyylifumaraattisuspensiota (dimetyylifumaraattia 0,8-prosenttisessa hydroksipropyylimetyyliseluloosassa) letkuruokintana suun kautta. Kroonisessa toksisuustutkimuksessa koirille annettiin dimetyylifumaraattikapseleita suun kautta.

Suun kautta useita dimetyylifumaraattiannoksia saaneilla hiirillä, rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin munuaismuutoksia. Kaikilla lajeilla havaittiin vaurioon viittaavaa munuaistiehyen epiteelin regeneraatiota. Rotilla havaittiin elinikäisen annon yhteydessä (2-vuotinen tutkimus) munuaistiehyen hyperplasiaa. Koirilla, joille annettiin dimetyylifumaraattiannoksia suun kautta päivittäin 11 kuukauden ajan, munuaiskuoren atrofialle laskettu marginaali havaittiin annoksella, joka oli AUC:n perusteella kolminkertainen suositeltuun annokseen nähden. Apinoilla, joille annettiin dimetyylifumaraattiannoksia suun kautta päivittäin 12 kuukauden ajan, havaittiin yksittäisten solujen nekroosia annoksella, joka oli AUC:n perusteella kaksinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Interstitiaalista fibroosia ja munuaiskuoren atrofiaa havaittiin annoksella, joka oli AUC:n perusteella kuusinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Rotilla ja koirilla havaittiin kivesten siementiehyiden epiteelin degeneraatiota. Rotilla havainnot tehtiin suunnilleen suositellulla annoksella ja koirilla annoksella, joka oli kolminkertainen suositeltuun annokseen nähden (AUC:n perusteella). Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Hiirien ja rottien etumahan löydöksiä olivat levyepiteelin hyperplasia ja hyperkeratoosi, tulehdukset sekä levyepiteelipapillooma ja -karsinooma vähintään 3 kuukauden pituisissa tutkimuksissa. Ihmisellä ei ole vastinetta hiirien ja rottien etumahalle.

Lisääntymistoksisuus

Tegomiilifumaraatilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia. Urosrotille suun kautta ennen parittelua ja sen aikana annettu dimetyylifumaraatti (75, 250 ja 375 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (AUC:n perusteella vähintään kaksi kertaa suurempi kuin suositeltu annos). Dimetyylifumaraatin anto suun kautta naarasrotille annoksilla 25, 100 ja 250 mg/kg/vrk ennen parittelua ja sen aikana jaannon jatkaminen 7. tiineyspäivään asti vähensi kiimavaiheiden määrää 14 vuorokautta kohden ja suurensi

suurimmalla tutkitulla annoksella (AUC:n perusteella 11 kertaa suurempi kuin suositeltu annos) niiden eläinten lukumäärää, joiden kiimojen välinen aika oli pitkittynyt. Nämä muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet hedelmällisyyteen tai elinkykyisten sikiöiden määrään.

Dimetyylifumaraatin on osoitettu läpäisevän istukan kalvon sikiön vereen rotilla ja kaniineilla, ja sikiön ja emon plasmapitoisuudet ovat suhteessa 0,48–0,64 ja 0,1, tässä järjestyksessä. Rotilla tai kaneilla ei havaittu epämuodostumia millään dimetyylifumaraattiannoksella. Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (annoksina 25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) tiineille rotille organogeneesin aikana AUC:n perusteella neljä kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina aiheutti emolle haittavaikutuksia ja 11 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina sikiön pienipainoisuutta ja luutumisen viivästyneisyyttä (jalkapöydät ja takajalan varvasluut). Pienen sikiöpainon ja viivästyneen luutumisen katsottiin johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta (alentunut paino ja vähentynyt ravinnon nauttiminen).

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (25, 75 ja 150 mg/kg/vrk) tiineille kaniineille organogeneesin aikana ei vaikuttanut alkion ja sikiön kehitykseen, mutta aiheutti AUC:n perusteella seitsemän kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina emon painon alenemista ja lisäsi 16 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina tiineiden keskeytymisiä.

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta annoksilla 25, 100 ja 250 mg/kg/vrk rotille tiineiden ja laktation aikana AUC:n perusteella 11 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina alensi F1-jätkeläisten painoa ja viivästytti F1-urosten sukukypsyyttä. Vaikutuksia F1-jätkeläisten hedelmällisyyteen ei esiintynyt. Jätkeläisten alentuneen painon katsottiin johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta.

Toksisuus nuorilla eläimillä

Tegomiilifumaraatilla ei ole tehty toksisuustutkimuksia nuorilla eläimillä.

Kahdessa nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, joissa dimetyylifumaraattia annettiin päivittäin suun kautta syntymänjälkeisestä päivästä 28 syntymänjälkeiseen päivään 90–93 (vastaa noin 3 vuoden ikää ihmisellä), havaittiin samankaltaista kohde-elinten toksisuutta munuaisissa ja etumahassa kuin aikuisilla eläimillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa dimetyylifumaraatti ei suurimmallakaan annoksella 140 mg/kg/vrk (noin 4,6-kertainen ihmiselle suositeltuun annokseen nähden pediatria potilaita koskevien suppeiden AUC-tietojen perusteella) vaikuttanut kehitykseen, neurologiseen käyttäytymiseen eikä urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Toisessa, nuorilla urosrotilla tehdyssä tutkimuksessa suurimmallakaan dimetyylifumaraattiannoksella 375 mg/kg/vrk (noin 15-kertainen pediatrialle potilaille suositellusta annoksesta aiheutuvaan oletettuun AUC-arvoon nähden) ei niin ikään havaittu vaikutuksia urosten sukupuolielimiin tai apuelimiin. Nuorilla urosrotilla havaittiin kuitenkin reisiluun ja lannenikamien mineraalimäärän ja -tiheyden pienentymistä. Muutoksia nuorten rottien luuston densitometriassa havaittiin myös dioksimeelifumaraatin suun kautta annon jälkeen. Dioksimeelifumaraatti on toinen fumaarihapon ester, joka metaboloituu samaksi aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, *in vivo*. Annos, jolla ei ole havaittavia haittavaikutuksia (No Observed Adverse Effect Level, NOEL) nuorten rottien luuston densitometriaan, vastaa noin 1,5-kertaista pediatrialle potilaille suositellusta annoksesta aiheutuvaa oletettua AUC-arvoa. Luustovaikutukset saattavat liittyä alentuneeseen painoon, mutta suoran vaikutuksen osuutta ei voida poissulkea. Luustolöydösten merkitys on aikuisten potilaiden kannalta vähäinen. Merkitystä pediatrialle potilaille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö (enteropäällysteiset minitabletit)

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Kroskarmelloosinatrium (E466)
Talkki
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Hypromelloosi (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti (E1505)
Metakryylihappo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30-prosenttinen dispersio
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Makrogoli
Rautaoksidi, keltainen (E172)

Kapselikuori

Liivate (E428)
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen FCF (E133)

Kapselin painatus (valkoinen muste)

Shellakka
Kaliumhydroksidi
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPE-purkit

30 kuukautta

oPA/alumiini/PVC-alumiini läpipainopakkaus

2 vuotta

6.4 Säilytys

HDPE-purkit

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

oPA/alumiini/PVC-alumiini läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkit

Purkit lapsiturvallisilla polypropeenikorkeilla ja kuivausainesäiliöllä (yksi säiliö 174 mg:lle ja kaksi säiliötä 348 mg:lle).

174 mg enterokapselit: 14 kovan enterokapselin purkki

348 mg enterokapselit: 56 tai 168 (3x56) kovan enterokapselin purkit

Älä niele kuivausainesäiliöitä.

oPA/alumiini/PVC-alumiiniläpipainopakkaus

174 mg enterokapselit: 14 kovan enterokapselin pakkaukset.

348 mg enterokapselit: 56 kovan enterokapselin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Espanja

Puh: +34 93 475 96 00

Sähköposti: medinfo@neuraxpharm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 heinäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus. (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS - PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 174,2 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
14 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainesäiliötä. Säiliön tulee olla purkissa, kunnes kaikki kapselit on otettu.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1947/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RIULVY 174 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ETIKETTI – PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 174,2 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
14 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainesäiliötä. Säiliön tulee olla purkissa, kunnes kaikki kapselit on otettu.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1947/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS - LÄPIPAINOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 174,2 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
14 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1947/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RIULVY 174 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS - PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 348,4 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
56 kovaa enterokapselia
168 kovaa enterokapselia (3x56)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainesäiliötä. Säiliön tulee olla purkissa, kunnes kaikki kapselit on otettu.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

RIULVY 348 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ETIKETTI – PURKKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 348,4 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
56 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainesäiliöitä. Säiliöiden tulee olla purkissa, kunnes kaikki kapselit on otettu.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS - LÄPIPAINOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova enterokapseli sisältää 348,4 mg tegomiilifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova
56 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1947/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RIULVY 348 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit
tegomiilifumaraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä RIULVY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RIULVY-valmistetta
3. Miten RIULVY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RIULVY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä RIULVY on ja mihin sitä käytetään

Mikä RIULVY on

RIULVY on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena **tegomiilifumaraattia**.

Mihin RIULVYä käytetään

RIULVY-valmistetta käytetään aaltomaisen (relapsoivan–remittoivan) multippliskleroosin eli MS-taudin hoitoon vähintään 13-vuotiaille potilaille.

MS-tauti on pitkäaikaissairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon, esimerkiksi aivoihin ja selkäyttimeen. Aaltomaiselle MS-taudille tyypillisiä piirteitä ovat toistuvat hermosto-oireiden pahenemisvaiheet (relapsit). Oireet vaihtelevat potilaskohtaisesti, mutta yleensä niitä ovat kävelyvaikeudet sekä tasapaino- ja näköhäiriöt (esim. hämärtynyt näkö tai näkeminen kahtena). Nämä oireet saattavat hävitä täysin, kun pahenemisvaihe on ohi, mutta jotkin ongelmista saattavat jäädä pysyviksi.

Miten RIULVY toimii

RIULVY näyttää vaikuttavan estämällä elimistön puolustusjärjestelmää vaurioittamasta aivoja ja selkäydintä. Tämä saattaa myös viivästyttää MS-taudin pahenemista myöhemmin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RIULVY-valmistetta

Älä ota RIULVY-valmistetta

- jos olet allerginen tegomiilifumaraatille, siihen liittyville aineille (eli fumaraateille tai fumaarihappoestereille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinun epäillään kärsivän harvinaisesta aivoinfektioista, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML), tai jos PML on

vahvistettu.

Varoitukset ja varotoimet

RIULVY saattaa vaikuttaa **veren valkosolumäärään, munuaisiin ja maksaan**. Ennen kuin aloitat RIULVY-kapseleiden ottamisen, lääkäri määrää verikokeen veren valkosolumäärän sekä munuaisten ja maksan toiminnan selvittämiseksi. Lääkäri tarkistaa nämä verikokeet säännöllisesti hoidon aikana. Jos valkosolumäärä pienenee hoidon aikana, lääkäri voi harkita lisäkokeita tai hoidon lopettamista.

Jos epäilet, että MS-tautisi on pahenemassa (esim. heikkoutta tai näkömuutoksia) tai jos huomaat uusia oireita, keskustele asiasta lääkärin kanssa viipymättä, sillä nämä saattavat olla harvinaisen aivoinfektion, progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), oireita. PML on vakava sairaus, joka saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat RIULVY-valmistetta, jos sinulla on:

- **vaikea-asteinen** munuaissairaus
- vaikea-asteinen **maksasairaus**
- **maha-** tai **suolistosairaus**
- vakava **infektio** (esim. keuhkokuume).

RIULVY-hoidon yhteydessä saattaa ilmetä vyöruusu (herpes zoster -infektio). Joissain tapauksissa on esiintynyt vakavia liittännäistauteja. Jos epäilet, että sinulla on vyöruusun oireita, **ilmoita siitä lääkärille** välittömästi.

Psoriaasin (ihotauti) hoitoon käytettävän dimetyylifumaraattia sisältävän lääkkeen ja muiden fumaarihapon estereiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvinaista mutta vakavaa munuaissairautta (Fanconin oireyhtymä). Jos huomaat virtsaavasi tavanomaista enemmän, olevasi tavallista janoisempi ja juovasi normaalia enemmän tai lihastesi tuntuva tavallista heikommilta tai jos sinulle tulee luunmurtuma tai sinulla on särkyä ja kipua, keskustele lääkärin kanssa mahdollisimman pian, jotta näitä voidaan tutkia.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 13-vuotiaille lapsille, koska tästä ikäryhmästä ei ole tietoja saatavilla.

Muut lääkevalmisteet ja RIULVY

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- **fumaarihapon estereitä** (fumaraatteja) sisältäviä psoriaasilääkkeitä
- **elimistön immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä**, mukaan lukien **solunsalpaajia, immuunivastetta vähentäviä lääkkeitä** (immunosuppressantteja) tai muita **MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä**;
- **munuaisiin vaikuttavia lääkkeitä, mukaan lukien jotkin antibiootit** (infektioiden hoitoon), **nesteenpoistolääkkeet** (*diureetit*), **tietäntyyppiset kipulääkkeet** (esim. ibuprofeeni ja muut samankaltaiset tulehduskipulääkkeet, käsikauppalääkkeet mukaan lukien) ja **litiumia** sisältävät lääkkeet;
- Tietyn tyyppisten rokotteiden (*elävien rokotteiden*) antamista RIULVY-valmisteen käytön aikana pitää välttää, koska se saattaa altistaa sinut infektiolle. Lääkäri kertoo, voidaanko sinulle antaa muun tyyppisiä rokotteita (*rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia*).

RIULVY alkoholin kanssa

Vahvojen (alkoholia yli 30 tilavuusprosenttia sisältävien) alkoholijuomien käyttöä on vältettävä tunnin ajan RIULVY-kapselien ottamisesta, lukuun ottamatta pieniä (alle 50 ml:n) määriä, sillä alkoholilla voi olla yhteisvaikutuksia tämän lääkkeen kanssa. Samanaikaisesta käytöstä voi aiheutua mahatulehdus (*gastriitti*), erityisesti sellaisille henkilöille, jotka ovat alttiita gastriitille.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkkeen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksista syntymättömään lapseen on vain vähän tietoa. Älä käytä tätä valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa ja ellei tämän lääkkeen käyttö ole sinulle selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko RIULVY-kapselien vaikuttava aine rintamaitoon. Lääkäri kertoo, pitääkö sinun lopettaa imetys vai RIULVY-hoito. Tällöin on punnittava imetyksestä lapselle koituvaa hyötyä suhteessa sinulle hoidosta koituvaan hyötyyn.

Ajaminen ja koneiden käyttö

RIULVY ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

RIULVY sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten RIULVY-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 174 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Ota tämä aloitusannos ensimmäisten 7 päivän ajan ja ota sitten tavallinen annos.

Tavallinen annos:

Suosittelut ylläpitoannos on 348 mg kahdesti vuorokaudessa.

RIULVY on suun kautta otettava valmiste.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä jaa, murskaa, liuota, imeskele tai pureskele kapselia, sillä se saattaa lisätä joitakin haittavaikutuksia.

Ota RIULVY ruoan kanssa – se voi auttaa vähentämään joitakin hyvin yleisiä haittavaikutuksia (lueteltu kohdassa 4).

Jos otat enemmän RIULVY-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta kapselia, **ota heti yhteyttä lääkäriin**. Sinulla voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin mitä on kuvattu jäljempänä olevassa kohdassa 4.

Jos unohdat ottaa RIULVY-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, **älä ota kaksinkertaista annosta**.

Voit ottaa unohtuneen annoksen, jos annosten väliin jää vähintään 4 tuntia. Muutoin odota seuraavaa hoitoaikataulun mukaista annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

PML ja pienempi lymfocyttimäärä

Saatavissa oleva tieto ei riitä PML:n esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

RIULVY saattaa pienentää veren valkosolumäärää. Pieni valkosolumäärä voi suurentaa infektiovaaraa, mukaan lukien erään harvinaisen aivojen infektiota eli progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) vaaraa. PML saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan. PML:ää on esiintynyt 1–5 vuotta kestäneen hoidon jälkeen, joten lääkärisi tulisi jatkaa valkosoluarvojesi seurantaa koko hoidon ajan, ja sinun tulee kiinnittää huomiota alla kuvattuihin mahdollisiin PML-oireisiin. PML:n riski saattaa olla suurentunut, jos olet aiemmin ottanut lääkettä, joka heikentää kehosi immuunijärjestelmän toimintaa.

PML:n oireet voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaiheen oireita. Näitä oireita voivat olla kehon toispuoleinen heikkous tai sen paheneminen, kömpelyys, näön, ajattelukyky tai muistin muutokset, sekavuus tai persoonallisuuden muutos tai puhe- ja kommunikointivaikeudet, jotka kestävät kauemmin kuin muutaman päivän.

Jos uskot, että MS-tautisi on pahenemassa tai jos huomaat uusia oireita hoidon aikana, on erittäin tärkeää, että keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian. Keskustele myös kumppanisi tai sinua hoitavien henkilöiden kanssa, ja kerro heille hoidostasi. Sinulle saattaa ilmaantua oireita, joita et huomaa itse.

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista**

Vaikeat allergiset reaktiot

Saatavissa oleva tieto ei riitä vaikeiden allergisten reaktioiden esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

Kasvojen tai kehon punoitus (*punastuminen*) on hyvin yleinen haittavaikutus. Jos punastumisen yhteydessä kuitenkin esiintyy punoittavaa ihottumaa tai nokkosihottumaa, sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turvotus (*angioedeema*)
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus (*dyspnea, hypoksia*)
- huimaus tai tajunnanmenetys (*hypotensio*)

silloin kyseessä saattaa olla vaikea allerginen reaktio (*anafylaksia*).

→ **Lopeta RIULVY-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin**

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kasvojen punoitus (*punastuminen*) tai lämmön, kuumotuksen, poltteen tai kutinan tunne kehossa
- löysät ulosteet (*ripuli*)
- huonovointisuus (*pahoinvointi*)
- mahakipu tai -kouristukset.

→ **Lääkkeen ottaminen ruoan kanssa** voi vähentää edellä mainittuja haittavaikutuksia.

Virtsakoetuloksissa näkyy RIULVY-hoidon aikana hyvin yleisesti ketoneiksi kutsuttuja aineita, joita elimistö tuottaa luontaisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, miten näitä haittavaikutuksia voidaan hoitaa. Lääkäri saattaa pienentää annostasi. Älä pienennä annostasi, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- maha-suolitulehdus (*gastroenteriitti*)
- oksentelu
- ruoansulatushäiriö (*dyspepsia*)
- mahan limakalvon tulehdus (*gastriitti*)
- maha-suolikanavan oire
- polttava tunne
- kuumat aallot, kuumuuden tunne
- ihon kutina
- ihottuma
- vaaleanpunertavat tai punertavat läiskät iholla (*eryteema*)
- hiustenlähtö (*alopesia*)

Haittavaikutukset, jotka voidaan todeta veri- tai virtsakokeissa

- veren valkosolujen vähyys (*lymfopenia, leukopenia*). Veren valkosolujen vähyys voi tarkoittaa, että elimistösi vastustuskyky infektioita vastaan on heikentynyt. Jos sinulla on vakava infektio (esim. keuhkokuume), kerro siitä heti lääkärille.
- proteiinia (*albumiinia*) virtsassa
- maksaentsyymien (*ALAT, ASAT*) suurentunut pitoisuus veressä.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- allergiset reaktiot (*yliherkkyys*)
- verihiutaleiden väheneminen.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta)

- maksatulehdus ja maksaentsyymitasojen nousu (*ALAT tai ASAT yhdessä bilirubiinin kanssa*)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- vyöruusu (herpes zoster -infektio), jonka oireita voivat olla rakkulat, ihon kirvely, kutina tai kipu, jotka ilmenevät tyypillisesti kehon yläosan tai kasvojen toisella puolella, ja muut oireet, kuten kuume ja voimattomuus infektion alkuvaiheessa, joita seuraa tunnottomuus, kutina tai punaiset laikut ja voimakas kipu
- voimakas, vetinen nuha (*rinorrea*).

Lapset (vähintään 13-vuotiaat) ja nuoret

Edellä luetellut haittavaikutukset koskevat myös lapsia ja nuoria.

Joitakin haittavaikutuksia raportoitiin useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Niitä olivat esimerkiksi päänsärky, mahakipu tai -kouristukset, oksentelu, kurkkukipu, yskä ja kivuliaat kuukautiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. RIULVY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä

päivään.

HDPE-purkit: Älä niele kuivausainesäiliöitä. Säiliön/säiliöiden tulee olla purkissa, kunnes kaikki kapselit on otettu.

HDPE-purkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
oPA/Alumiini/PVC-Alumiini -läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä RIULVY sisältää

- Vaikuttava aine on tegomiilifumaraatti.
RIULVY 174 mg: Yksi kova enterokapseli sisältää 174,2 mg tegomiilifumaraattia.
RIULVY 348 mg: Yksi kova enterokapseli sisältää 348,4 mg tegomiilifumaraattia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E461i), kroskarmelloosinatrium (E466) (käytännössä natriumiton, katso kohta 2), talkki, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (E470c), talkki, hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), trietyylisitraatti (E1505), metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), poly(vinyylialkoholi) (E1203), makrogoli, liivate (E428), titaanidioksidi (E171), briljanttisininen FCF (E133), keltainen rautaoksidi (E172), sellakka, kaliumhydroksidi, propyleeniglykoli (E1520).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

HDPE-purkit

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit ovat vaaleansini-valkoisia, läpinäkyvättömiä ja niihin on painettu merkintä "174". Ne ovat saatavilla 14 kovan enterokapselin pakkauksissa, joissa on yksi kuivausainesäiliö per purkki.

RIULVY 348 mg kovat enterokapselit ovat vaaleansinisiä, läpinäkyvättömiä ja niihin on painettu merkintä "348". Ne ovat saatavilla 56 tai 168 kovan enterokapselin pakkauksissa, joissa on kaksi kuivausainesäiliötä per purkki.

Älä niele kuivausainesäiliöitä.

oPA/Alumiini/PVC-alumiini-läpipainopakkaus

RIULVY 174 mg kovat enterokapselit ovat vaaleansini-valkoisia, läpinäkyvättömiä, ja niihin on painettu merkintä "174". Niitä on saatavana 14 kovan enterokapselin pakkauksissa.

RIULVY 348 mg enterokapselit ovat vaaleansinisiä, läpinäkyvättömiä ja niissä on painettu merkintä "348", ja niitä on saatavana 56 enterokapselin pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Puh: +34 93 475 96 00
Sähköposti:
medinfo@neuraxpharm.com

Valmistaja

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

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Espanja
Puh: +34 93 475 96 00
Sähköposti: medinfo@neuraxpharm.com

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 B.V
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.

Polska
Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.

Tel: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm France

Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

T +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

Tel.: +48 783 423 453

Portugal

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.

T +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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<https://www.ema.europa.eu>.