

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
RIULVY 348 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde

Hver harde enterokapsel inneholder 174,2 mg tegomilfumarat
(174 mg tegomilfumarat tilsvarer 120 mg dimetylfumarat)

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde

Hver harde enterokapsel inneholder 348,4 mg tegomilfumarat
(348 mg tegomilfumarat tilsvarer 240 mg dimetylfumarat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

174 mg enterokapsler, harde

Lyseblå og hvite enterokapsler, harde i gelatin, størrelse 0 med dimensjonen ca. 21 mm, trykket med "174" i hvitt blekk på underdelen, som inneholder lysegule minitabletter.

348 mg enterokapsler, harde

Lyseblå enterokapsler, harde i gelatin, størrelse 00 med dimensjonen ca. 24 mm, trykket med "348" i hvitt blekk på underdelen, som inneholder lysegule minitabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

RIULVY er indisert for behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 13 år og eldre med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør startes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av multippel sklerose.

Dosering

Startdosen er 174 mg to ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til anbefalt vedlikeholdsdose på 348 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

Hvis en pasient glemmer en dose, skal det ikke tas en dobbel dose. Pasienten kan bare ta den glemte dosen dersom det går 4 timer mellom dosene. Ellers skal pasienten vente til neste planlagte dose.

Midlertidig dosereduksjon til 174 mg to ganger daglig kan redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Innen 1 måned skal den anbefalte vedlikeholdsdosen på 348 mg to ganger daglig gjenopptas.

Tegomilfumarat skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2). For de pasientene som kan oppleve flushing eller gastrointestinale bivirkninger, kan inntak av tegomilfumarat sammen med mat forbedre tolerabiliteten (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier med tegomilfumarat hadde begrenset eksponering for pasienter i alderen 55 år og eldre, og inkluderte ikke tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og over til å avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.2). Basert på virkestoffets virkemåte er det ingen teoretiske årsaker til behov for dosejusteringer hos eldre.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tegomilfumarat er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Basert på kliniske farmakologiske studier er det ikke nødvendig med dosejusteringer (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med kraftig nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Doseringen er den samme hos voksne og hos pediatriske pasienter i alderen 13 år og eldre. Aktuelle tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Sikkerhet og effekt hos barn under 13 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapselen skal svelges hel. Kapselen eller innholdet skal ikke knuses, deles, oppløses, suges eller tygges, da det enteriske belegget på minitablettene forhindrer irriterende effekter på tarmen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tegomilfumarat og dimetylfumarat metaboliseres til monometylfumarat ved oral administrering (se pkt. 5.2). Risikoene forbundet med tegomilfumarat forventes å være lik de som er rapportert for dimetylfumarat, selv om ikke alle risikoene som er oppført nedenfor, er blitt observert spesifikt for tegomilfumarat.

Blod-/laboratorieundersøkelser

Nyrefunksjon

Endringer i laboratorietester for nyrefunksjon er sett i kliniske studier hos pasienter behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.8). De kliniske implikasjonene av disse endringene er ukjente. Vurdering av nyrefunksjon (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinalyse) anbefales før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6. til 12. måned og når det er klinisk indisert.

Leverfunksjon

Legemiddelindusert leverskade, inkludert økte leverenzymer (≥ 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet totalt bilirubin (≥ 2 ULN) kan skyldes behandling med dimetylfumarat. Tiden til debut kan være dager, flere uker eller lenger. Bivirkningene opphørte etter seponering av behandlingen. Aminotransferaser (f.eks. alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og totale bilirubinnivåer anbefales før behandlingsstart og under behandling som klinisk indisert.

Lymfocytter

Pasienter behandlet med tegomilfumarat kan utvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Før behandlingsstart skal det utføres ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter.

Ved lymfocyttall under normalområdet bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før behandlingsstart. Tegomilfumarat er ikke studert hos pasienter med allerede lave lymfocyttall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene. Tegomilfumarat skal ikke initieres hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocyttall $< 0,5 \times 10^9/l$).

Etter behandlingsstart skal fullstendig blodcelletelling, inkl. lymfocytter, utføres hver 3. måned.

Pga. økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) anbefales økt årvåkenhet ved lymfopeni:

- Behandlingen bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocyttall $< 0,5 \times 10^9/l$) som vedvarer i mer enn 6 måneder
- Hos pasienter med vedvarende moderat redusert absolutt lymfocyttall $\geq 0,5 \times 10^9/l$ til $< 0,8 \times 10^9/l$ i mer enn 6 måneder bør nytte-/risikobalansen vurderes på nytt.
- Hos pasienter med lymfocyttall under nedre grense for normalområdet (LLN), som definert av lokalt laboratoriereferanseområde, anbefales regelmessig kontroll av absolutt lymfocyttall. Ytterligere faktorer som kan øke den enkeltes risiko for PML, bør vurderes (se underpunkt om PML nedenfor).

Lymfocyttallet bør følges opp til det er gjenopprettet (se pkt. 5.1). Etter gjenoppretting, og i fravær av andre behandlingsalternativer, bør avgjørelsen om tegomilfumarat skal gjenopptas eller ikke etter seponering av behandlingen, baseres på klinisk vurdering.

Magnetresonanstomografi (MR)

Før behandlingsstart bør en MR-undersøkelse fra baseline (vanligvis innen 3 måneder) foreligge som referanse. Behov for ytterligere MR-skanning bør vurderes iht. nasjonale/lokale anbefalinger. MR-undersøkelser kan regnes som en del av økt årvåkenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er rapportert hos pasienter behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller resultere i alvorlig nedsatt funksjonsevne.

PML-tilfeller har forekommet med dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater ved lymfopeni (lymfocyttall under LLN). Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML med dimetylfumarat, men risikoen kan ikke utelukkes hos pasienter ved mild lymfopeni.

Ytterligere faktorer som kan bidra til økt risiko for PML ved lymfopeni, er:

- varighet av tegomilfumaratbehandling. Tilfeller av PML har oppstått etter ca. 1 til 5 års behandling, selv om den nøyaktige sammenhengen med behandlingsvarighet er ukjent.

- kraftig reduksjon i CD4+ og spesielt i CD8+ T-celler, som er viktig for immunologisk forsvar (se pkt. 4.8), og
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling (se nedenfor).

Leger bør evaluere sine pasienter for å finne ut om symptomene er indikasjoner på nevrologisk dysfunksjon, og i så fall om disse symptomene er typiske for MS eller muligens forenlige med PML.

Ved første tegn eller symptom som tyder på PML, skal tegomilfumarat holdes tilbake, og det må utføres egnede diagnostiske undersøkelser, inkludert bestemmelse av JCV-DNA i cerebrospinalvæske (CSF) ved kvantitativ polymerasekjederekasjon (PCR)-metodikk. Symptomene på PML kan ligne på et MS-anfall. Typiske symptomer assosiert med PML er varierte, utvikles i løpet av dager til uker og omfatter tiltakende svekkelse i én side av kroppen, klossete bevegelser av armer/ben, synsforstyrrelser, endringer i tanker, hukommelse og orientering som medfører forvirring og personlighetsforandringer. Leger bør være spesielt oppmerksom på symptomer som tyder på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til. Pasienter bør også rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen, siden de kan legge merke til symptomer som pasienten ikke er klar over.

PML kan kun forekomme ved JCV-infeksjon. Det bør tas i betraktning at påvirkningen av lymfopeni på nøyaktigheten av anti-JCV-antistofftest i serum ikke er undersøkt hos pasienter behandlet med dimetylfumarat. Det bør også bemerkes at en negativ anti-JCV-antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.

Hvis en pasient utvikler PML, må tegomilfumarat seponeres permanent.

Tidligere behandling med immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Det er ikke utført studier som evaluerer effekten og sikkerheten til tegomilfumarat ved bytte av pasienter fra annen sykdomsmodifiserende behandling. Bidrag fra tidligere immunsuppressiv behandling på utvikling av PML hos pasienter behandlet med tegomilfumarat er mulig.

PML er sett hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med natalizumab, hvor PML er en fastslått risiko. Leger bør være klar over at tilfeller av PML som oppstår etter nylig seponering av natalizumab, kanskje ikke har lymfopeni.

I tillegg oppsto et flertall av bekreftede PML-tilfeller med dimetylfumarat hos pasienter med tidligere immunmodulerende behandling.

Når pasienter skiftes fra annen sykdomsmodifiserende behandling til tegomilfumarat, bør den andre behandlingens halveringstid og virkningsmekanisme tas i betraktning for å unngå additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS. En fullstendig blodtelling anbefales før oppstart av tegomilfumarat og regelmessig under behandlingen (se Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).

Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tegomilfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det bør derfor utvises forsiktighet ved vurdering av behandling hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

Tegomilfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom. Det bør derfor utvises forsiktighet hos disse pasientene.

Flushing

I kliniske studier opplevde 34 % av dimetylfumaratbehandlede pasienter flushing. Hos de fleste pasienter som opplevde flushing, var den mild eller moderat alvorlig. Data fra studier av friske frivillige tyder på at dimetylfumarat-assosiert flushing sannsynligvis er prostaglandinmediert. En kort

behandlingskur med 75 mg acetylsalisylsyre uten enterodrasjering kan være gunstig hos pasienter som er påvirket av uakseptabel flushing (se pkt. 4.5). I to studier av friske frivillige ble forekomsten og alvorlighetsgraden av flushing i løpet av doseringsperioden redusert.

I kliniske studier opplevde 3 av totalt 2 560 pasienter behandlet med dimetylfumarat alvorlig flushing som var sannsynlige overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktoide reaksjoner. Disse bivirkningene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Forskrivere og pasienter bør være oppmerksomme på denne muligheten ved alvorlige tilfeller av flushing (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Anafylaktiske reaksjoner

Tilfeller av anafylakse/anafylaktoide reaksjoner er rapportert etter administrering av dimetylfumarat etter markedsføring. Symptomer kan inkludere dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett eller urtikaria. Mekanismen for dimetylfumarat-indusert anafylaksi er ikke kjent.

Reaksjoner oppstår vanligvis etter den første dosen, men kan også oppstå når som helst under behandlingen, og kan være alvorlige og livstruende. Pasienter skal instrueres om å seponere tegomilfumarat og søke øyeblikkelig medisinsk hjelp ved tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke startes på nytt (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

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

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

Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter med lymfocytaltall $< 0,8 \times 10^9/l$ eller $< 0,5 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.8). Dersom behandlingen fortsettes ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infeksjon, inkludert PML ikke utelukkes (se pkt. 4.4, avsnittet om PML).

Herpes zoster-infeksjoner

Tilfeller av herpes zoster har forekommet med dimetylfumarat. De fleste tilfellene var ikke alvorlige, men det er rapportert alvorlige tilfeller, inkludert disseminert herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, nevrologisk herpes zoster-infeksjon, herpes zoster meningoencefalitt og herpes zoster meningomyelitt. Disse bivirkningene kan oppstå når som helst under behandling. Pasienter som tar dimetylfumarat bør overvåkes for tegn og symptomer på herpes zoster, spesielt når det rapporteres samtidig lymfopeni. Hvis herpes zoster forekommer, skal det gis egnet behandling mot herpes zoster. Vurder opphold i behandling hos pasienter med alvorlige infeksjoner, inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling

Behandling bør startes gradvis for å redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fanconis syndrom

Det er rapportert tilfeller av Fanconis syndrom med et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere. Tidlig diagnostisering av Fanconis syndrom og seponering av behandling med dimetylfumarat er viktig for å forhindre at det oppstår nedsatt nyrefunksjon og

osteomalasi, da syndromet vanligvis er reversibelt. De viktigste tegnene er proteinuri, glukosuri (med normalt blodsukkernivå), hyperaminoisyreuri og fosfaturi (muligens samtidig med hypofosfatemi). Progresjon kan innebære symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhet. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-lokalisert beinsmerte, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer.

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen er kvalitativt lik hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne, og advarslene og forholdsreglene gjelder derfor også for pediatriske pasienter. For kvantitative forskjeller i sikkerhetsprofilen, se pkt. 4.8.

Hjelpestoffer

Legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel og er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastisk, immunsuppressiv eller kortikosteroid behandling

Tegomilfumarat er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering. I kliniske studier av multipel sklerose var samtidig behandling av anfall med en kort kur med intravenøse kortikosteroider ikke forbundet med en klinisk relevant økning i infeksjoner.

Vaksiner

Samtidig administrering av ikke-levende vaksiner i henhold til nasjonale vaksineringsprogrammer kan vurderes under behandling med tegomilfumarat. I en klinisk studie med totalt 71 pasienter med residiverende remitterende multipel sklerose fikk pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i minst 6 måneder (n = 38) eller ikke-pegylert interferon i minst 3 måneder (n = 33), sammenlignbar immunrespons (definert som ≥ 2 ganger økning i titer fra før til etter vaksinerings) på tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugert meningokokk C-polysakkaridvaksine (neoantigen), mens immunresponsen på ulike serotyper av en ukonjugert 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (T-celleuavhengig antigen) varierte i begge behandlingsgrupper. En positiv immunrespons definert som ≥ 4 ganger økning i antistofftiter på de tre vaksinene ble sett hos færre forsøkspersoner i begge behandlingsgruppene. Små numeriske forskjeller i respons på tetanustoksoid og pneumokokk serotype 3 polysakkarid ble registrert i favør av ikke-pegylert interferon.

Det finnes ingen kliniske data på effekt og sikkerhet av levende, svekkede vaksiner hos pasienter som bruker tegomilfumarat. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter som behandles med tegomilfumarat med mindre den potensielle risikoen anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg, og bare i unntakstilfeller.

Andre fumarsyrederivater

Samtidig bruk av andre fumarsyrederivater (topisk eller systemisk, f.eks. dimetylfumarat) bør unngås ved behandling.

Hos mennesker metaboliseres dimetylfumarat i stor grad av esteraser før det når den systemiske sirkulasjonen, og videre metabolisme foregår gjennom trikarboksylsyresyklusen, uten at cytokrom P450 (CYP) systemet er involvert. Potensiell risiko for legemiddelinteraksjoner ble ikke funnet i CYP-

inhiberings- og induksjonsstudier *in vitro*, en p-glykoproteinstudie eller studier av proteinbinding av dimetylfumarat og monometylfumarat (en primærmetabolitt av tegomilfumarat og dimetylfumarat).

Effekter av andre forbindelser på dimetylfumarat

Legemidler som brukes hyppig hos pasienter med multipel sklerose, intramuskulært interferon beta-1a og glatirameracetat, ble klinisk testet for mulige interaksjoner med dimetylfumarat og endret ikke den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat.

Funn fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før dimetylfumarat den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av tegomilfumarat til pasienter med residiverende remitterende MS. Kontinuerlig langtidsbruk (> 4 uker) av acetylsalisylsyre er ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (slik som aminoglykosider, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos pasienter som tar tegomilfumarat (se pkt. 4.4, Blod-/laboratorieundersøkelser).

Inntak av moderate mengder alkohol endret ikke eksponeringen for dimetylfumarat og var ikke forbundet med en økning i bivirkninger. Inntak av stort antall enheter sterke alkoholholdige drikker (mer enn 30 volumprosent alkohol) bør unngås i én time før og én time etter inntak av dimetylfumarat, da alkohol kan føre til økt hyppighet av gastrointestinale bivirkninger.

Effekter av dimetylfumarat på andre forbindelser

Selv om det ikke ble studert med tegomilfumarat, viste *in vitro* CYP-induksjonsstudier ingen interaksjon mellom dimetylfumarat og orale prevensjonsmidler. I en studie *in vivo* med samtidig administrering av dimetylfumarat og et kombinert oralt prevensjonsmiddel (norgestimat og etinyløstradiol) ble det ikke vist relevante endringer i eksponering for det orale prevensjonsmidlet. Det er ikke utført interaksjonsstudier med orale prevensjonsmidler som inneholder progestogener, men det forventes ikke at tegomilfumarat har effekt på eksponeringen for disse.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier med dimetylfumarat har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av tegomilfumarat hos gravide kvinner. En moderat mengde data for gravide kvinner er tilgjengelig for et annet legemiddel, dimetylfumarat (utfallet av mellom 300 og 1 000 graviditeter), basert på et graviditetsregister og spontanrapportering etter markedsføring. I graviditetsregisteret for dimetylfumarat ble det dokumentert 289 prospektivt innsamlede graviditetsutfall hos pasienter med MS som hadde vært eksponert for dimetylfumarat. Median varighet av eksponeringen for dimetylfumarat var 4,6 svangerskapsuker med begrenset eksponering etter sjette svangerskapsuke (44 graviditetsutfall). Eksponering for dimetylfumarat så tidlig under graviditeten indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet sammenlignet med den generelle befolkningen. Risikoen ved mer langvarig eksponering for dimetylfumarat eller eksponering i senere stadier av graviditeten er ikke kjent.

Studier på dyr med dimetylfumarat har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av tegomilfumarat under graviditet. Tegomilfumarat

skal bare brukes under graviditet hvis det er strengt nødvendig, og dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om tegomilfumarat eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med tegomilfumarat skal avsluttes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av dimetylfumarat på fertilitet hos mennesker. Data fra prekliniske studier tyder ikke på at dimetylfumarat er forbundet med økt risiko for redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tegomilfumarat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ved oral administrering metaboliseres tegomilfumarat og dimetylfumarat raskt til monometylfumarat før de når den systemiske sirkulasjonen. Bivirkningene er like etter metabolisering.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er flushing (35 %) og gastrointestinale bivirkninger (dvs. diaré (14 %), kvalme (12 %), abdominale smerter (10 %), smerter i øvre del av abdomen (10 %)). Flushing og gastrointestinale bivirkninger begynner vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever flushing og gastrointestinale bivirkninger, kan disse bivirkningene forekomme gjentatte ganger under hele behandlingen med dimetylfumarat. De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering (insidens > 1 %) av behandling med dimetylfumarat var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

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

Tabelloppført liste over bivirkninger

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

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

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

MedDRAs organklasseressystem	Bivirkninger	Frekvenskonvensjon
	Gastroenteritt	Vanlige

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ikke kjent
	Herpes zoster	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaksi	Ikke kjent
	Dyspné	Ikke kjent
	Hypoksi	Ikke kjent
	Hypotensjon	Ikke kjent
	Angioødem	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing	Svært vanlige
	Hetetokt	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinoré	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerter i øvre del av abdomen	Svært vanlige
	Abdominale smerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Vanlige
	Legemiddelindusert leverskade	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
	Alopesi	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urin	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

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

Gastrointestinale bivirkninger

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

Leverfunksjon

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

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

Lymfopeni

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

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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

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

Herpes zoster-infeksjoner

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I en pågående forlengelsesstudie der 1 736 pasienter med MS blir behandlet med dimetylfumarat, hadde ca. 5 % av pasientene én eller flere tilfeller av herpes zoster, hvorav 42 % var milde, 55 % var moderate og 3 % var alvorlige. Dette oppsto fra ca. 3 måneder til 10 år etter første dose med dimetylfumaratdose. Fire pasienter hadde alvorlige hendelser, og alle gikk over. De fleste pasientene, inkludert de som fikk alvorlig herpes zoster-infeksjon, hadde lymfocytall over nedre grense for normalområdet. Hos de fleste pasientene som hadde lymfocytall under LLN, ble lymfopeni klassifisert som moderat eller alvorlig. Etter markedsføring var de fleste tilfellene av herpes zoster-infeksjoner ikke alvorlige og gikk over med behandling. Det er begrenset mengde tilgjengelige data på absolutt lymfocytall (ALC) hos pasienter med herpes zoster-infeksjon etter markedsføring. I tilfeller der det ble rapportert, hadde de fleste pasienter imidlertid moderat ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ til $< 0,8 \times 10^9/l$) eller alvorlig ($< 0,5 \times 10^9/l$ til $0,2 \times 10^9/l$) lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieavvik

I placebokontrollerte studier var måling av ketoner i urin (1+ eller mer) høyere hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Ingen uønskede kliniske konsekvenser ble observert i kliniske studier.

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Designet av den pediatrike kliniske studien var forskjellig fra de placebokontrollerte kliniske studiene hos voksne. Det kan derfor ikke utelukkes at klinisk studiedesign kan ha bidratt til numeriske forskjeller i bivirkninger mellom den pediatrike og voksne populasjonen.

Følgende bivirkninger ble hyppigere rapportert ($\geq 10\%$) i den pediatrike populasjonen enn i den voksne populasjonen:

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I rapporterte tilfeller av overdosering var symptomene beskrevet i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen til produktet. Det finnes ingen kjent terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av diraksimelfumarat, og det finnes heller ikke noe kjent antidot. Ved overdosering anbefales oppstart av symptomatisk, støttende behandling som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC kode: L04AX10

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak tegomilfumarats terapeutiske effekter ved multippel sklerose er ikke fullstendig klarlagt. Tegomilfumarat virker via den viktigste aktive metabolitten, monometylfumarat. Prekliniske studier indikerer at farmakodynamiske responser ved monometylfumarat ser ut til å være primært mediert gjennom aktivisering av transkripsjonsveien via Nrf2 (erytroid transkripsjonsfaktor 2). Det er vist at dimetylfumarat oppregulerer Nrf2-avhengige antioksidantgener hos pasienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, kinon 1; [NQO1]).

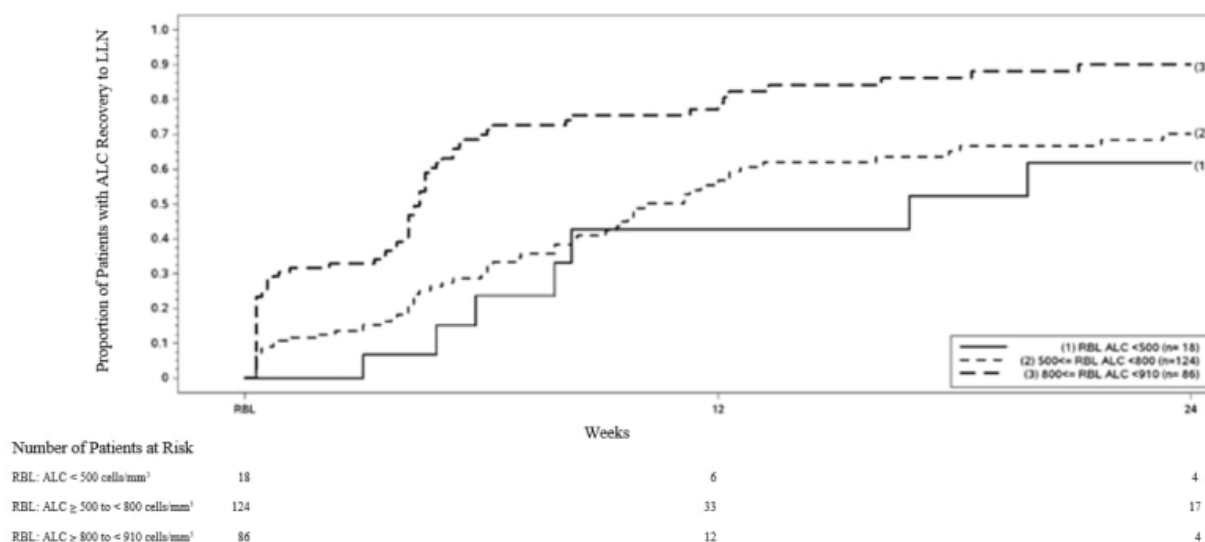
Farmakodynamiske effekter

Effekter på immunsystemet

I prekliniske og kliniske studier viste dimetylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat, hovedmetabolitten til dimetylfumarat og tegomilfumarat, forårsaker en betydelig redusert immuncelleaktivering og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli i prekliniske modeller. I kliniske studier med psoriasispasienter påvirket dimetylfumarat lymfocytffenytyper gjennom en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (TH1, TH17), og i retning antiinflammatorisk produksjon (TH2). Dimetylfumarat viste terapeutisk aktivitet i flere modeller av inflammatorisk og nevroinflammatorisk skade. Ved behandling med dimetylfumarat i fase 3-studiene hos MS-pasienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), ble lymfocytall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå. I disse studiene ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocytall under nedre grense for normalområdet (LLN, 910 celler/mm³) overvåket til lymfocytallet var gjenopprettet til LLN.

Figur 1 viser andelen av pasienter som er anslått å nå LLN basert på Kaplan-Meier-metoden, uten langvarig alvorlig lymfopeni. Baseline for gjenoppretting (RBL) ble definert som siste ALC under behandling før seponering av dimetylfumarat. Anslått andel av pasienter med gjenoppretting til LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) i uke 12 og uke 24, som hadde mild, moderat eller alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting, er presentert i tabell 1, tabell 2 og tabell 3 med 95 % punktvis konfidensintervaller. Standardfeilen for Kaplan-Meier-estimatoren for overlevelsesfunksjonen er beregnet ved bruk av Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (LLN) ≥ 910 celler/mm³ fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)



Tabell 1: Kaplan-Meier metode; andel av pasienter beregnet til å nå LLN, mild lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

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

^a Pasienter med ALC < 910 og ≥ 800 celler/mm³ ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Tabell 2: Kaplan-Meier metode; andel pasienter beregnet å nå LLN, moderat lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

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

^a Pasienter med ALC < 800 og ≥ 500 celler/mm³ ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Tabell 3: Kaplan-Meier metode; andel pasienter beregnet å nå LLN, alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

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

^a Pasienter med ALC < 500 celler/mm³ ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tegomilfumarat og dimetylfumarat metaboliseres raskt av esteraser før de når den systemiske sirkulasjonen til den samme aktive metabolitten, monometylfumarat, ved oral administrering. PK-sammenlignbarheten av tegomilfumarat med dimetylfumarat gjennom analyse av monometylfumarateksponering er vist (se pkt. 5.2), og derfor forventes effektprofilene å være like. Type, mønster og frekvens av bivirkninger rapportert fra begge pivotale bioekvivalensstudier var også lik for tegomilfumarat og dimetylfumarat.

Kliniske studier med dimetylfumarat

Det ble gjennomført to 2-årige, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (DEFINE med 1 234 pasienter og CONFIRM med 1 417 pasienter) med pasienter med RRMS. Pasienter med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene.

Effekt (se tabell 4) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på expanded disability status scale (EDSS) i området 0–5, som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde en MR-undersøkelse (MR) av hjernen de siste 6 ukene før randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. CONFIRM-studien hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat for glatirameracetat.

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

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

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

ARR for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i studien CONFIRM, tilsvarende en reduksjon på 29 % ($p = 0,013$), noe som samsvarer med godkjent forskrivningsinformasjon.

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimetylfumarat 240 mg to ganger om dagen	Placebo	dimetylfumarat 240 mg to ganger om dagen	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall pasienter	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Insidensratio (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12 ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24 ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall pasienter	165	152	144	147	161
Gjennomsnittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Gjennomsnittlig lesjonsratio (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gjennomsnittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8. (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Oddsratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gjennomsnittlig (median) antall nye hypointense T1-lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Gjennomsnittlig lesjonsratio (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

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

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

En åpen, ikke-kontrollert, 8-årig forlengelsesstudie (ENDORSE) inkluderte 1 736 kvalifiserte RRMS-pasienter fra de pivotale studiene (DEFINE og CONFIRM). Hovedformålet med studien var å vurdere sikkerheten ved langvarig bruk av dimetylfumarat hos pasienter med RRMS. Av de 1 736 pasientene fikk ca. halvparten (909, 52 %) behandling i 6 år eller mer. Totalt 501 pasienter i de tre studiene fikk kontinuerlig behandling med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig, og 249 pasienter som tidligere

hadde fått placebo i studiene DEFINE og CONFIRM, fikk behandling med 240 mg to ganger daglig i ENDORSE-studien. Pasienter som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig, ble behandlet i opptil 12 år.

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

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

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

I studiene DEFINE og CONFIRM ble det sett en konsistent behandlingseffekt på anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble klarlagt. På grunn av utformingen av studiene ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

- Pasienter som hadde 2 eller flere anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen (n = 42 i DEFINE, n = 51 i CONFIRM) eller,
- Pasienter som ikke responderte på en fullstendig og egnet kur (minst ett års behandling) med beta-interferon, med minst ett anfall i det foregående året mens de fikk behandlingen og minst 9 T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MR, og minst 1 gadoliniumforsterkende lesjon, eller pasienter som hadde uendret eller økt anfallshyppighet i det foregående året, sammenlignet med de 2 foregående årene (n = 177 i DEFINE, n = 141 i CONFIRM).

Pediatrik populasjon

Effekten av tegomilfumarat hos pediatriske pasienter er ikke fastslått. Ettersom bioekvivalens av tegomilfumarat og dimetylfumarat ble påvist hos voksne, forventes det imidlertid, basert på disse resultatene, at ekvivalente doser av tegomilfumarat vil resultere i lignende eksponeringsnivåer for monometylfumarat hos unge RRMS-personer i alderen 13 til 17 år som observert i denne populasjonen med dimetylfumarat.

Sikkerhet og effekt av dimetylfumarat hos pediatriske pasienter med RRMS ble evaluert i en randomisert, åpen parallellgruppestudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a) hos pasienter med RRMS i alderen 10 opptil 18 år. Hundre og femti pasienter ble randomisert til dimetylfumarat (240 mg oralt to ganger daglig) eller interferon beta-1a (30 mikrogram intramuskulært én gang i uken) i 96 uker. Det primære endepunktet var andelen av pasienter uten nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Det viktigste sekundære endepunktet var antall nye eller nylig forstørrede T2-hyperintense lesjoner påvist ved MR av hjernen i uke 96. Deskriptiv statistikk er presentert fordi ingen bekreftende hypotese var planlagt på forhånd for det primære endepunktet.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kliniske studier med tegomilfumarat

Det kliniske utviklingsprogrammet med tegomilfumarat harde kapsler omfatter fire farmakokinetiske studier på friske voksne personer.

Den første studien muliggjorde karakterisering av et trygt tegomilfumarat-doseområde, beskrivelse av menneskelig metabolisme og valg av en endelig farmasøytisk formulering for de påfølgende pivotale bioekvivalensstudiene.

De tre pivotale bioekvivalensstudiene ble utført under ulike typer måltidsforhold. Alle tre studiene var av lignende design og ble utført i lignende studiepopulasjoner av friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner.

Oralt administrert tegomilfumarat gjennomgår rask presystemisk hydrolyse av esteraser og omdannes til dets primære aktive metabolitt, monometylfumarat, og de inaktive metabolittene. Tegomilfumarat er ikke kvantifiserbart i plasma etter oral administrering. Derfor ble alle bioekvivalensvurderinger med tegomilfumarat utført med konsentrasjoner av plasmamonometylfumarat.

Farmakokinetisk vurdering har vurdert eksponeringen av monometylfumarat etter oral administrering av 348 mg tegomilfumarat og 240 mg dimetylfumarat. Bioekvivalensstudier ble utført med tegomilfumarat under fastende forhold, forhold med lavt fett- og kaloriinntak (tilsvarende et lett måltid eller mellommåltid) og under forhold med forhold med høyt fett- og kaloriinntak. Tegomilfumarat forventes å gi en tilsvarende samlet effekt- og sikkerhetsprofil som dimetylfumarat.

Absorpsjon

Siden tegomilfumarat harde enterokapsler inneholder minitabletter, som er beskyttet av et enterodrasjering, begynner ikke absorpsjonen før de forlater magesekken (vanligvis etter mindre enn 1 time). Median T_{max} for monometylfumarat ved administrering av tegomilfumarat harde kapsler er 2,0 timer (område 0,75 til 5,0 timer) når tegomilfumarat gis i fastende tilstand, og 4,67 timer (område 0,67 til 9,0 timer) når tegomilfumarat gis etter mat. Etter en enkeltdose på 348 mg administrert i fastende tilstand eller etter mat var gjennomsnittlig toppkonsentrasjon av monometylfumarat (C_{max}) henholdsvis 2 846,12 ng/ml og 1 443,49 ng/ml. Den totale grad av eksponering for monometylfumarat (dvs. AUC_{0-inf}) i fastende tilstand eller etter mat var 3 693,05 ng/ml*t og 3 086,56 ng/ml*t hos friske personer. Totalt sett økte monometylfumarat C_{max} og AUC omtrent doseproporsjonalt i det undersøkte doseområdet (174,2 mg til 348,4 mg tegomilfumarat enkeltdoser).

Tegomilfumarat skal tas sammen med mat på grunn av forbedret toleranse med hensyn til flushing eller gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av monometylfumarat etter oral administrering av 240 mg dimetylfumarat varierer mellom 60 l og 90 l. Human plasmaproteinbinding av monometylfumarat var mindre enn 25 % og var ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres tegomilfumarat i stor grad av esteraser, som er allestedsnærværende i mage-tarmkanalen, blodet og vevet, før det når den systemiske sirkulasjonen. Esterasemetabolismen av tegomilfumarat produserer monometylfumarat, den aktive metabolitten, og tetraetylglykol som viktig inaktiv metabolitt. Gjennomsnittlig eksponering for tetraetylglykol (TTEG; målt ved AUC_{0-t}) overstiger moderat eksponeringen for monometylfumarat med ca. 22 %. Hos mennesker er monometyl-fumaryl-tetraetylglykolesteren av fumarsyre (FA-TTEG-MMF) og fumaryltetraetylglykol (FA-TTEG) blitt identifisert som forbigående mindre metabolitter i plasma i ng/ml spekter. *In vitro* data ved bruk av humane lever-S9-fraksjoner tyder på rask metabolisme til henholdsvis fumarsyre, tetraetylglykol og monometylfumarat.

Ytterligere metabolisme av monometylfumarat skjer gjennom esteraser etterfulgt av trikarboksylsyre (TCA)-syklus, uten involvering av cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fumarsyre og sitronsyre og glukose er de resulterende metabolittene av monometylfumarat i plasma.

Eliminasjon

Monometylfumarat elimineres hovedsakelig som karbondioksid i utåndingsluften, og kun spormengder gjenvinnes i urinen. Den terminale halveringstiden for monometylfumarat er kort (ca. 1 time), og det er ikke noe sirkulerende monometylfumarat til stede etter 24 timer hos de fleste individer.

Akkumulering av modersubstansen eller monometylfumarat forventes ikke med flere doser tegomilfumarat ved behandlingsregimet.

Tetraetylglykol (TTEG) elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig $\pm$ SD terminal halveringstid på $1,18 \pm 0,12$ timer. Tetraetylglykol elimineres hovedsakelig i urin.

Linearitet

Monometylfumarateksponering øker omtrent doseproporsjonalt med enkeltdoser av tegomilfumarat i doseområdet 174,2 mg til 348,4 mg som er undersøkt, tilsvarende et doseområde for dimetylfumarat på 120 mg til 240 mg.

Doselinearitet med orale dimetylfumaratformuleringer viste at den assosierte monometylfumarateksponeringen øker på en tilnærmet doseproporsjonal måte med enkelt- og multidoser i doseområdet 49 mg til 980 mg undersøkt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Basert på resultatene av variansanalyse (ANOVA) er kroppsvekt den viktigste kovariaten for monometylfumarateksponering (ved C_{max} og AUC) hos forsøkspersoner med RRMS, men dette påvirket ikke sikkerhets- og effektmålene som ble evaluert i de kliniske studiene.

Kjønn og alder hadde ikke noen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til monometylfumarat. Farmakokinetikken hos pasienter over 65 år er ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til monometylfumarat etter administrering av tegomilfumarat er ikke studert. Den farmakokinetiske profilen til 240 mg dimetylfumarat to ganger daglig ble evaluert i en liten, åpen, ikke-kontrollert studie hos pasienter med RRMS i alderen 13 til 17 år ($n = 21$). Farmakokinetikken til dimetylfumarat hos disse unge pasientene var i samsvar med den som tidligere er observert hos voksne pasienter (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12 \text{ timer}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, som tilsvarer en samlet daglig AUC på 7,24 h.mg/l).

Ettersom bioekvivalens av tegomilfumarat og dimetylfumarat ble påvist hos voksne, forventes det, basert på disse resultatene, at ekvimolare doser av tegomilfumarat vil resultere i tilsvarende monometylfumarateksponeringsnivåer hos unge RRMS-pasienter i alderen 13 til 17 år som observert i denne populasjonen med dimetylfumarat.

Nedsatt nyrefunksjon

Evalueringsstudier av farmakokinetikk hos personer med nedsatt nyrefunksjon ble ikke utført.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom dimetylfumarat og monometylfumarat metaboliseres av esteraser, uten medvirkning fra CYP450-systemet, ble det ikke utført noen evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenese

Ingen genotoksisitetsstudier med tegomilfumarat er utført.

Dimetylfumarat og monometylfumarat var negative i en rekke *in vitro*-analyser (Ames, kromosomavvik i pattedyrceller). Dimetylfumarat var negativ i *in vivo*-mikronukleusanalysen hos rotter.

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

Publiserte data om den humane metabolitten TTEG ble ansett som negative i en rekke *in vitro* mutagenisits- og cytogenetikkstudier. I tillegg viste to mikronukleusanalyser hos henholdsvis mus (ip) og rotter (po) negative resultater opp til 5 g/kg.

Karsinogenese

Ingen karsinogenitetsstudier med tegomilfumarat er utført.

Karsinogenitetsstudier av dimetylfumarat ble utført i opptil 2 år på mus og rotter. Dimetylfumarat ble administrert oralt med doser på 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag hos mus, og ved doser på 25, 50, 100 og 150 mg/kg/dag hos rotter.

Hos mus økte insidensen av karsinom i nyretubuli ved 75 mg/kg/dag, ved eksponering (AUC) som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker. Hos rotter økte insidensen av karsinom i nyretubuli og Leydigcelleadenom i testiklene ved 100 mg/kg/dag, ved eksponering som var ca. 2 ganger høyere enn den anbefalte dosen for mennesker. Relevansen av disse funnene for menneskelig risiko er ukjent.

Insidensen av plateepitelpapillom og -karsinom i den ikke-glandulære delen av magesekken (formagen) økte hos mus ved eksponering som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker, og hos rotte ved eksponering som tilsvarte den anbefalte dosen for mennesker (basert på AUC). Mennesker har ikke noe som tilsvarer formagen hos gnagere.

Ingen karsinogenitetsstudier med TTEG er utført. En publisert litteraturgjennomgang om lavmolekylære etylenglykoler konkluderte med at karsinogenisitsrisikoen for TTEG er lav basert på fravær av neoplasmer og tumordannelse i kroniske gnagerstudier med henholdsvis etylenglykol og dietylenglykol.

Toksikologi

I en 90-dagers sammenlignende toksikologisk studie på rotter med tegomilfumarat og dimetylfumarat ble det observert endringer i magen (fokal/multifokal fortykning; ikke-kjertelepithelhyperplasi), nyrer (tubulær basofili/vakuolasjon) og bukspyttkjertel (acinær celleapoptose) hos tegomilfumarat- og dimetylfumaratbehandlede dyr med lignende insidens og alvorlighetsgrad. Alle tegomilfumaratrelaterte funn var reversible ved slutten av en 28 dagers restitusjonsperiode bortsett fra den minimale alvorlighetsgraden av acinær celleapoptose i bukspyttkjertelen hos hunner i tegomilfumarat- og dimetylfumaratgrupper. Forekomsten av acinær celleapoptose i bukspyttkjertelen ved slutten av restitusjonen var lavere hos tegomilfumaratbehandlede dyr.

En 28-dagers intravenøs toksikologisk studie med humane metabolitter FA-TTEG-MMF og FA-TTEG viste ingen bivirkninger ved eksponering tilsvarende 8–9,7 ganger C_{max} ved MRHD for tegomilfumarat.

Studier med dimetylfumarat hos gnagere, kaniner og aper ble utført med en dimetylfumaratsuspensjon (dimetylfumarat i 0,8 % hydroksypropylmetylcellulose) administrert via oral sonde. Studien av kronisk toksisitet hos hund ble utført med peroral administrering av dimetylfumaratkapselen.

Endringer i nyrene ble observert etter gjentatt peroral administrering av dimetylfumarat hos mus, rotte, hund og ape. Regenerering av epitel i nyretubuli, som tydet på skade, ble sett hos alle dyrearter. Renal tubulær hyperplasi ble observert hos rotte ved livslang dosering (2-årig studie). Hos hunder som fikk daglige perorale doser med dimetylfumarat i 11 måneder, ble marginen beregnet for kortikal atrofi observert ved 3 ganger anbefalt dose basert på AUC. Hos aper som fikk daglige perorale doser med dimetylfumarat i 12 måneder, ble enkeltcellenekrose observert ved 2 ganger anbefalt dose basert på AUC. Interstitiell fibrose og kortikal atrofi ble observert ved 6 ganger anbefalt dose basert på AUC. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

Det ble sett degenerasjon av seminiferøst epitel i testiklene hos rotte og hund. Funnene ble observert ved omtrent anbefalt dose hos rotte og 3 ganger den anbefalte dosen hos hund (basert på AUC). Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

Funn i formagen hos mus og rotte besto av plateepithelhyperplasi og hyperkeratose, betennelse og plateepitelpapillom og -karsinom i studier på 3 måneder eller lenger. Mennesker har ikke noe som tilsvarer formagen hos mus og rotte.

Reproduksjonstoksitet

Ingen reproduksjons- og utviklingstoksitetsstudier er utført med tegomilfumarat. Peroral administrering av dimetylfumarat til hannrotter ved 75, 250 og 375 mg/kg/dag før og under paringen hadde ingen effekt på fertilitet hos hanndyr opp til den høyeste dosen som ble testet (minst 2 ganger anbefalt dose basert på AUC). Peroral administrering av dimetylfumarat til hunnrotter ved 25, 100 og 250 mg/kg/dag før og under paringen, og med fortsettelse til 7. dag av drektigheten, induerte reduksjon i antall østrus-faser per 14 dager og økte antall dyr med lengre diøstrus ved den høyeste dosen som ble testet (11 ganger den anbefalte dosen basert på AUC). Disse endringene påvirket imidlertid ikke fertiliteten eller antall levedyktige fostre som ble født.

Det er vist at dimetylfumarat krysser placentabarrieren og går over i fosterets blod hos rotte og kanin, med forholdstall mellom føtale og maternale plasmakonsentrasjoner på henholdsvis 0,48 til 0,64 hos rotte og 0,1 hos kanin. Det ble ikke observert noen misdannelser hos rotte og kanin ved noen av dosene med dimetylfumarat. Administrering av dimetylfumarat med perorale doser på 25, 100 og 250 mg/kg/dag til drektige rotter under organogenesen førte til maternale bivirkninger ved 4 ganger den anbefalte dosen basert på AUC, og lav fostervekt og forsinket ossifikasjon (metatarsalbein og falangene i bakbeina) ved 11 ganger den anbefalte dosen basert på AUC. Redusert fostervekt og forsinket ossifikasjon ble vurdert som sekundært til maternell toksisitet (reduert kroppsvekt og matforbruk).

Peroral administrering av dimetylfumarat ved 25, 75 og 150 mg/kg/dag til drektige kaniner under organogenesen hadde ingen effekt på embryoføtal utvikling og resulterte i redusert maternal

kroppsvekt ved 7 ganger anbefalt dose og økt antall aborter ved 16 ganger anbefalt dose, basert på AUC.

Peroral administrering av dimetylfumarat ved 25, 100 og 250 mg/kg/dag til rotter under drektighet og laktasjon resulterte i lavere kroppsvekt hos F1-avkom, og forsinkelser i kjønnsmodning hos F1-hanner ved 11 ganger anbefalt dose, basert på AUC. Det var ingen effekt på fertiliteten hos F1-avkom. Den reduserte kroppsvekten hos avkommet ble vurdert som sekundært til maternell toksisitet.

Toksisitet hos juvenile dyr

Ingen toksisitetsstudier på juvenile dyr er utført med tegomilfumarat.

I to toksisitetsstudier med juvenile rotter med daglig oral administrering av dimetylfumarat fra postnatal dag (PND) 28 til og med PND 90–93 (tilsvarende ca. 3 år og eldre hos mennesker) ble det vist omtrent samme målorgantoksisitet i nyrene og formagen som det som er observert hos voksne dyr. I den første studien påvirket ikke dimetylfumarat utvikling, nevroatferd eller fertilitet hos hanndyr eller hunndyr opp til den høyeste dosen på 140 mg/kg/dag (ca. 4,6 ganger den anbefalte dosen hos mennesker basert på begrensede AUC-data hos pediatriske pasienter). Tilsvarende ble det ikke observert effekter på hanndyrs reproduksjons- og tilhørende organer opp til den høyeste dimetylfumaratdosen på 375 mg/kg/dag i den andre studien med juvenile hannrotter (ca. 15 ganger forventet AUC ved den anbefalte pediatriske dosen). Redusert beinmineralinnhold og -tetthet i femur og lumbalvirvler forekom imidlertid hos juvenile hannrotter. Endringer i beintetthet ble også målt hos juvenile rotter etter peroral administrering av diroksimelfumarat, en annen fumarsyreester som metaboliseres til den samme aktive metabolitten monometylfumarat *in vivo*. NOAEL (no observed adverse effect level) for endringene i beintetthet som ble målt hos juvenile rotter, er ca. 1,5 ganger forventet AUC ved den anbefalte pediatriske dosen. En sammenheng mellom beineffektene og lavere kroppsvekt er mulig, men det kan ikke utelukkes at en direkte effekt er involvert. Beifunnene er av begrenset relevans for voksne pasienter. Relevansen for pediatriske pasienter er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold (enterodrasjerte mikrotabletter)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460i)
Krysskarmellosenatrium (E466)
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E470b)
Hypermellose (E464)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Titandioksid (E171)
Trietylsitrat (E1505)
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), dispersjon 30 %
Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol
Jernoksid, gult (E172)

Kapselskall

Gelatin (E428)
Titandioksid (E171)
Briljantblå FCF (E133)

Trykkfarge på kapselen (hvit trykksverte)

Skjellakk
Kaliumhydroksid
Titandioksid (E171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

HDPE-flasker

30 måneder.

oPA/aluminium/PVC-aluminiumsblistere

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

HDPE-flasker

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

oPA/aluminium/PVC-aluminiumsblistere

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flasker

Flasker med barnesikret polypropylenlokk og tørkemiddelbeholder (en beholder for 174 mg og to beholdere for 348 mg).

174 mg enterokapsler: flaske med 14 harde enterokapsler

348 mg enterokapsler: flasker med 56 eller 168 (3 x 56) harde enterokapsler

Ikke svelg tørkemiddelbeholderen(erne).

oPA/aluminium/PVC-aluminiumsblistere

174 mg enterokapsler: pakker med 14 harde enterokapsler.

348 mg enterokapsler: pakker med 56 harde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1947/001
EU/1/25/1947/002
EU/1/25/1947/003
EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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 Despi Barcelona
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 174,2 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
14 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelbeholderen. Beholderen skal forbli i flasken til alle kapslene er administrert.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1947/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIULVY 174 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT – FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 174,2 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
14 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelbeholderen. Beholderen skal forbli i flasken til alle kapslene er administrert.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1947/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 174,2 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
14 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1947/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIULVY 174 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 348,4 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
56 enterokapsler, harde
168 enterokapsler, harde (3 x 56)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelbeholderene. Beholderene skal forbli i flasken til alle kapslene er administrert.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIULVY 348 mg

17. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT – FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 348,4 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
56 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelbeholderne. Beholderne skal forbli i flasken til alle kapslene er administrert.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde enterokapsel inneholder 348,4 mg tegomilfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard enterokapsel
56 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1947/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RIULVY 348 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde
RIULVY 348 mg enterokapsler, harde
tegomilfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva RIULVY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RIULVY
3. Hvordan du bruker RIULVY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RIULVY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva RIULVY er og hva det brukes mot

Hva RIULVY er

RIULVY er et legemiddel som inneholder virkestoffet **tegomilfumarat**.

Hva RIULVY brukes mot

RIULVY brukes til å behandle resividerende-remitterende multipel sklerose (MS) hos pasienter i alderen 13 år og eldre.

MS er en kronisk sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), inkludert hjernen og ryggmargen. Residiverende-remitterende MS er preget av gjentatte anfall (atakk) med symptomer i nervesystemet. Symptomene varierer fra pasient til pasient, men omfatter vanligvis vanskeligheter med å gå, følelsen av manglende balanse og synsforstyrrelser (f.eks. tåke- eller dobbeltsyn). Disse symptomene kan forsvinne helt når anfallet er over, men enkelte problemer kan bli værende.

Hvordan RIULVY virker

RIULVY ser ut til å virke ved å stoppe kroppens forsværssystem i å skade hjernen og ryggmargen. Dette kan også bidra til å forsinke fremtidig forverring av MS.

2. Hva du må vite før du bruker RIULVY

Bruk ikke RIULVY

- dersom du er allergisk overfor tegomilfumarat, beslektede stoffer (kalt fumarater eller fumarsyreestere) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du antas å ha en sjelden hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller hvis PML har blitt bekreftet.

Advarsler og forsiktighetsregler

RIULVY kan påvirke **antallet hvite blodceller, nyrene og leveren**. Før du begynner å ta RIULVY,

vil legen ta blodprøver for å sjekke antall hvite blodceller og sjekke at nyrene og leveren fungerer som de skal. Legen vil sjekke dette med jevne mellomrom under behandlingen. Hvis antall hvite blodceller går ned under behandlingen, kan legen vurdere å gjøre ytterligere undersøkelser eller avslutte behandlingen.

Hvis du tror at MS-sykdommen er i ferd med å bli verre (f.eks. svekkelser eller synsforstyrrelser) eller hvis du merker nye symptomer, må du snakke med lege umiddelbart, fordi dette kan være symptomer på en sjelden infeksjon i hjernen som kalles PML. PML er en alvorlig tilstand som kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død.

Snakk med legen din før du bruker RIULVY dersom du har:

- alvorlig **nyresykdom**
- alvorlig **leversykdom**
- en sykdom i **mage** eller **tarm**
- en alvorlig **infeksjon** (som lungebetennelse)

Herpes zoster (helvetesild) kan forekomme ved behandling med RIULVY. I noen tilfeller har det oppstått alvorlige komplikasjoner. **Snakk med lege** umiddelbart hvis du har mistanke om at du har symptomer på helvetesild.

Det er rapportert en sjelden, men alvorlig nyresykdom som kalles Fanconis syndrom med et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere, som brukes til å behandle psoriasis (en hudsykdom). Snakk med lege umiddelbart hvis du har økt vannlating, er tørstere og drikker mer enn normalt, hvis musklene dine virker svakere, hvis du brekker et bein eller har smerter. Legen kan vurdere å undersøke dette nærmere.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 13 år fordi det ikke finnes noen tilgjengelig informasjon for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og RIULVY

Snakk med lege eller apotek dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler, spesielt:

- legemidler som inneholder **fumarsyreestere** (fumarater) som brukes til å behandle psoriasis
- **legemidler som påvirker kroppens immunsystem, inkludert kjemoterapi, immundempende midler** eller andre **legemidler som brukes til å behandle MS**
- **legemidler som påvirker nyrene, inkludert enkelte antibiotika** (brukes til å behandle infeksjoner), "**vanndrivende midler**" (*diuretika*), **visse typer smertestillende legemidler** (som ibuprofen og andre lignende anti-inflammatoriske midler og legemidler kjøpt uten resept) og legemidler som inneholder **litium**
- hvis du bruker RIULVY samtidig med enkelte former for vaksiner (*levende vaksiner*) kan du få en infeksjon. Dette bør derfor unngås. Legen vil gi råd om andre former for vaksiner (*ikke-levende vaksiner*) bør gis.

Inntak av RIULVY sammen med alkohol

Inntak av mer enn en liten mengde (mer enn 50 ml) sterk alkoholholdig drikke (over 30 volumprosent alkohol, f.eks. brennevin) bør unngås i én time før og én time etter at du har tatt RIULVY, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan føre til betennelse i magesekken (*gastritt*), spesielt hos personer som er utsatt for å få gastritt.

Graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset informasjon om virkningen av dette legemidlet på det ufødte barnet, hvis det brukes under graviditet. Ikke bruk legemidlet hvis du er gravid uten at du først har snakket med legen din og dette legemidlet er helt nødvendig for deg.

Amming

Det er ikke kjent om virkestoffet i RIULVY går over i morsmelk. Legen vil gi deg råd om du bør slutte å amme eller slutte å bruke RIULVY. Dette innebærer en balansegang mellom fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at RIULVY vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

RIULVY inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker RIULVY

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Startdose:

Anbefalt startdose er 174 mg to ganger daglig.

Ta denne startdosen de første 7 dagene, og ta deretter den vanlige dosen.

Vanlig dose:

Anbefalt vedlikeholdsdose er 348 mg to ganger daglig.

RIULVY skal inntas via munnen.

Svelg kapselen hel, med litt vann. Kapselen skal ikke deles, knuses, løses opp, suges eller tygges, da dette kan forverre enkelte bivirkninger.

Ta RIULVY med mat – det kan bidra til å redusere noen av de svært vanlige bivirkningene (listet opp i avsnitt 4).

Dersom du tar for mye av RIULVY

Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Du kan oppleve bivirkninger som ligner dem som er beskrevet i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta RIULVY

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Du kan ta den glemte dosen hvis du lar det gå minst 4 timer mellom dosene. Ellers skal du vente til den neste planlagte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

PML og lavere lymfocytall

Hyppigheten av PML kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data (ikke kjent).

RIULVY kan føre til lavere antall lymfocytter (en type hvite blodceller). Å ha et lavt antall hvite blodceller kan øke risikoen for infeksjon, også risikoen for en sjelden hjerneinfeksjon som kalles

progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død. PML har forekommet etter 1 til 5 års behandling, og legen bør derfor fortsette å følge med på de hvite blodcellene gjennom behandlingen. Du må også være oppmerksom på mulige symptomer på PML, slik det er beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være høyere hvis du tidligere har tatt et legemiddel som svekker kroppens immunforsvar.

Symptomene på PML kan ligne på et MS-anfall. Symptomene kan være ny eller forverret svekkelse i én side av kroppen, klossethet, endringer i synet, endringer i tanker eller hukommelse, forvirring eller personlighetsforandringer eller vanskeligheter med å snakke og kommunisere som varer i mer enn noen dager.

Hvis du mener at MS-sykdommen blir forverret, eller hvis du merker noen nye symptomer mens du får behandling, er det derfor svært viktig at du snakker med legen så snart som mulig. Snakk også med partneren din eller dine omsorgspersoner, og informer dem om behandlingen. Det kan oppstå symptomer som du selv kanskje ikke er klar over.

→ **Kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene**

Alvorlige allergiske reaksjoner

Hypoglyksemien av alvorlige allergiske reaksjoner kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data (ikke kjent).

Rødme i huden i ansiktet eller på kroppen (*flushing*) er en svært vanlig bivirkning. Hvis du imidlertid får hudrødme sammen med et rødt utslett eller elveblest **og** du får noen av disse symptomene:

- hevelse i ansikt, lepper, munn eller tunge (*angioødem*)
- pipende pust, pustevansker eller kortpustethet (*dyspné, hypoksi*)
- svimmelhet eller tap av bevissthet (*hypotensjon*)

kan dette være en alvorlig allergisk reaksjon (*anafylaksi*)

→ **Slutt å ta RIULVY og kontakt lege umiddelbart**

Andre bivirkninger

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- rødme i huden i ansiktet eller på kroppen, følelse av varme, hete, svie eller kløe (*flushing*)
- løs avføring (*diaré*)
- kvalme
- magesmerter eller magekramper

→ **Å ta legemidlet med mat** kan bidra til å redusere bivirkningene som er nevnt ovenfor

Mens du bruker RIULVY, er det svært vanlig at det i urinprøver påvises stoffer som kalles ketoner. Disse lages naturlig i kroppen.

Snakk med legen om hvordan du kan håndtere disse bivirkningene. Legen kan redusere dosen du får. Du skal ikke redusere dosen med mindre legen har gitt deg beskjed om det.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- betennelse i slimhinnen i tarmen (*gastroenteritt*)
- oppkast
- fordøyelsesbesvær (*dyspepsi*)
- betennelse i mageslimhinnen (*gastritt*)
- gastrointestinal sykdom
- svie
- hetetokter, varmekfølelse
- kløende hud (*pruritt*)
- utslett

- rosa eller røde flekker på huden (*erytem*)
- hårtap (*alopesi*)

Bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver

- lave nivåer av hvite blodceller (*lymfopeni, leukopeni*) i blodet. Lavt antall hvite blodceller kan bety at kroppen har dårligere evne til å bekjempe en infeksjon. Kontakt legen din umiddelbart hvis du har en alvorlig infeksjon (slik som lungebetennelse)
- proteiner (*albumin*) i urinen
- økte nivåer av leverenzymer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- allergiske reaksjoner (*overfølsomhet*)
- lav konsentrasjon av blodplater

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1 000 personer)

- leverbetennelse og økning i nivået av leverenzymer (*ALAT eller ASAT i kombinasjon med bilirubin*)

Ikke kjent (kan ikke anslås uti fra tilgjengelige data)

- herpes zoster (helvetesild) med symptomer som blemmer, svie, kløe eller smerter i huden, vanligvis på den ene siden av overkroppen eller ansiktet, og andre symptomer, som feber og svakhet i de tidlige stadiene av infeksjonen, etterfulgt av nummenhet, kløe eller røde flekker med kraftige smerter
- rennende nese (*rhinoré*)

Barn (fra og med 13 år) og ungdom

Bivirkningene som er listet opp ovenfor, gjelder også for barn og ungdom.

Noen bivirkninger ble rapportert oftere hos barn og ungdom enn hos voksne, f.eks. hodepine, magesmerter eller magekramper, oppkast, vondt i halsen, hoste og menstruasjonssmerter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer RIULVY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken eller blisteren og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

For HDPE-flasker: Ikke svelg tørkemiddelbeholderne. Beholdere skal forbli i flasken til alle kapslene er administrert.

For HDPE-flasker: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oPA/aluminium/PVC-aluminiumsbliester: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av RIULVY

- Virkestoff er tegomilfumarat.
RIULVY 174 mg: Hver harde enterokapsel inneholder 174,2 mg tegomilfumarat.
RIULVY 348 mg: Hver harde enterokapsel inneholder 348,4 mg tegomilfumarat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E461i), krysskarmellosenatrium (E466) (hovedsakelig natriumfri, se avsnitt 2), talkum, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (E470c), talkum, hypromellose (E464), hydroksypropylsyre (E463 – cellulose), trietylsitrat (E1505), metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), poly(vinylalkohol) (E1203), makrogol, gelatin (E428), titandioksid (E171), briljantblå FCF (E133), gult jernoksid (E172) skjellakk, kaliumhydroksid, propylenglykol (E1520).

Hvordan RIULVY ser ut og innholdet i pakningen

HDPE-flasker

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde er hvite ugjennomsiktige og lyseblå ugjennomsiktige med påtrykt "174". De finnes i pakninger som inneholder 14 harde enterokapsler med én tørkemiddelbeholder per flaske.

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde er lyseblå ugjennomsiktige med påtrykt "348". De finnes i pakninger som inneholder 56 eller 168 harde enterokapsler med to tørkemiddelbeholdere per flaske.

Ikke svelg tørkemiddelbeholderen(erne).

oPA/aluminium/PVC-aluminiumsbliister

RIULVY 174 mg enterokapsler, harde er hvite ugjennomsiktige og lyseblå ugjennomsiktige med påtrykt "174". De finnes i pakninger som inneholder 14 harde enterokapsler.

RIULVY 348 mg enterokapsler, harde er lyseblå ugjennomsiktige med påtrykt "348". De finnes i pakninger som inneholder 56 harde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Spania
Tlf: +34 93 475 96 00
E-post: medinfo@neuraxpharm.com

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V
Tel: +31 70 208 5211

Norge

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

Österreich

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

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency):

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