

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 174,2 mg tegomilfumarat (174 mg tegomilfumarat motsvarar 120 mg dimetilfumarat)

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda

Varje enterokapsel, hård, innehåller 348,4 mg tegomilfumarat (348 mg tegomilfumarat motsvarar 240 mg dimetilfumarat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

174 mg enterokapslar, hårda

Ljusblå och vita hårda enterokapslar av gelatin, storlek 0 med dimensionen cirka 21 mm, tryckta med "174" i vitt bläck på underdelen, innehållande blekgula minitablerter.

348 mg enterokapslar, hårda

Ljusblå hårda enterokapslar av gelatin, storlek 00 med dimensionen cirka 24 mm, med "348" tryckt i vitt bläck på underdelen, innehållande blekgula minitablerter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RIULVY är indicerat för behandlingen av vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Startdosen är 174 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 348 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

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

Tillfällig dosreduktion till 174 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar i form av hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom 1 månad ska den rekommenderade underhållsdosen 348 mg två gånger dagligen återupptas.

Tegomilfumarat ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). För de patienter som kan uppleva hudrodnad eller gastrointestinala biverkningar kan intag av tegomilfumarat tillsammans med mat förbättra tolerabiliteten (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2.

Säkerhet och effekt hos barn under 13 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tegomilfumarat och dimetylfumarat metaboliseras till monometylfumarat vid oral administrering (se avsnitt 5.2). Riskerna förknippade med tegomilfumarat förväntas vara liknande de som rapporterats för dimetylfumarat även om inte alla risker som listas nedan specifikt har observerats för tegomilfumarat.

Blod/-laborietester

Njurfunktion

Förändringar vid laborietester av njurfunktion har setts i kliniska prövningar hos patienter som behandlats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). De kliniska betydelseerna av dessa förändringar är okända. Bedömning av njurfunktion (t.ex. kreatinin, ureakväve i blodet och urinanalys)

rekommenderas innan behandling inleds, efter 3 och 6 månaders behandling, därefter var sjätte till tolfte månad och när det är kliniskt befogat.

Leverfunktion

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym (≥ 3 gånger ”upper limit of normal” ULN, övre normalgränsen) och förhöjning av totala bilirubinnivåer ($\geq 2 \times$ ULN) kan orsakas av behandling med dimetylfumarat. Tiden till debut kan vara dagar, flera veckor eller längre. Biverkningarna avklingade efter att behandlingen avbrutits. Bedömning av nivåerna av aminotransaminaser i serum (t.ex. alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]) och totalt bilirubin rekommenderas före insättande av behandling och under behandling så som är kliniskt motiverat.

Lymfocyter

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

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

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

På grund av ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) rekommenderas ökad vaksamhet hos patienter med lymfopeni som följer:

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

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

Magnetisk resonanstomografi (MRT)

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

Fall av PML har förekommit i samband med dimetylfumarat och andra läkemedel som innehåller fumarater vid lymfopeni (lymfocytantal under LLN). Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka

risken för PML med dimetylfumarat, men risken kan dock inte uteslutas hos patienter med mild lymfopeni.

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

- tegomilfumaratbehandlingens varaktighet. Fall av PML har uppkommit efter ungefär 1 till 5 års behandling, även om det exakta förhållandet till behandlingens varaktighet är okänt.
- signifikant minskat antal CD4+ T- och särskilt CD8+ T-celler, vilka har en avgörande roll för immunförsvaret (se avsnitt 4.8) och
- tidigare immunhämmande eller immunmodulerande behandling (se nedan).

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

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

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

Om en patient utvecklar PML ska tegomilfumarat sättas ut permanent.

Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

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

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

De flesta bekräftade fallen av PML med dimetylfumarat uppträdde dessutom hos patienter med tidigare immunmodulerande behandling.

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

Svårt nedsatt njur- eller leverfunktion

Tegomilfumarat har inte studerats på patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför bör försiktighet iakttas när behandling av dessa patienter övervägs (se avsnitt 4.2).

Svår aktiv mag-tarmsjukdom

Tegomilfumarat har inte studerats hos patienter med allvarlig aktiv gastrointestinal sjukdom. Försiktighet bör därför iaktas hos dessa patienter.

Hudrodnad

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

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

Anafylaktiska reaktioner

Fall med anafylaxi/anafylaktoid reaktion har rapporterats efter administrering av dimetylfumarat efter marknadsintroduktion. Symtomen kan inkludera andnöd, hypoxi, hypotension, angioödem, hudutslag eller urtikaria. Mekanismen för anafylaxi orsakad av dimetylfumarat är okänd.

Dessa reaktioner inträffar vanligen efter första dosen, men kan också inträffa när som helst under behandlingen, och kan bli svåra och livshotande. Patienterna ska informeras om att avbryta behandlingen med tegomilfumarat och omedelbart uppsöka sjukvård om de upplever tecken eller symtom på anafylaxi. Behandlingen ska inte återupptas (se avsnitt 4.8).

Infektioner

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

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

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

Herpes zoster-infektioner

Fall av herpes zoster har förekommit med dimetylfumarat. Majoriteten av fallen var icke allvarliga. Allvarliga fall, inklusive disseminerad herpes zoster, okulär herpes zoster, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infektion, herpes zoster meningoencefalit och herpes zoster meningomyelit har dock rapporterats. Dessa händelser kan uppträda när som helst under behandlingen. Patienter som tar dimetylfumarat ska övervakas för tecken och symtom på herpes zoster, särskilt när samtidig lymfocytopeni rapporteras. Om herpes zoster uppkommer ska lämplig behandling för herpes zoster

ges. Överväg behandlingsuppehåll hos patienter med allvarliga infektioner tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.8).

Behandlingsstart

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

Fanconis syndrom

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

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

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är kvalitativt liknande hos pediatrika patienter jämfört med vuxna och därför gäller varningarna och försiktighetsåtgärderna även för pediatrika patienter. För kvantitativa skillnader i säkerhetsprofilen, se avsnitt 4.8.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, vilket är i stort sett natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska behandlingar, immunsuppressiva behandlingar eller kortikosteroidbehandlingar

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

Vacciner

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

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

Övriga fumarsyraderivat

Under behandling ska samtidig behandling med andra fumarsyraderivat (topikala eller systemiska, t.ex. dimetylfumarat) undvikas.

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

Effekter av andra substanser på dimetylfumarat

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

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

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

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

Effekter av dimetylfumarat på andra substanser

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier med dimetylfumarat har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av tegomilfumarat på human fertilitet. Data från prekliniska studier med en annan substans, dimetylfumarat, tyder inte på en ökad risk för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tegomilfumarat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vid oral administrering metaboliseras tegomilfumarat och dimetylfumarat snabbt till monometylfumarat innan de når den systemiska cirkulationen. Biverkningarna är liknande efter att metabolisering skett.

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hudrodnad (35 %) och mag-tarmbesvär (dvs. diarré (14 %), illamående (12 %), buksmärta (10 %), högt sittande buksmärta (10 %)). Hudrodnad och mag-tarmbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) hos patienter som får hudrodnad och mag-tarmbesvär, men dessa händelser kan fortsätta att uppkomma då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De vanligast rapporterade biverkningarna som lett till avbrott (incidens > 1 %) hos patienter som behandlas med dimetylfumarat var hudrodnad (3 %) och mag-tarmbesvär (4 %).

I placebokontrollerade och okontrollerade kliniska studier har totalt 2 513 patienter fått dimetylfumarat i upp till 12 år med en total exponering som motsvarar 11 318 personår. Totalt har 1 169 patienter fått minst 5 års behandling med dimetylfumarat och 426 patienter har fått minst 10 års

behandling med dimetylfumarat. Erfarenheten från okontrollerade kliniska prövningar är förenlig med erfarenheten från de placebokontrollerade kliniska prövningarna.

Lista i tabellform över biverkningar

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

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

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

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Gastroenterit	Vanliga
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Ingen känd frekvens
	Herpes zoster	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga
	Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaxi	Ingen känd frekvens
	Dyspné	Ingen känd frekvens
	Hypoxi	Ingen känd frekvens
	Hypotoni	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Svidande känsla	Vanliga
Blodkärl	Hudrodnad	Mycket vanliga
	Värmevallning	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Rinorré	Ingen känd frekvens
Mag-tarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Mag-tarmbesvär	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Förhöjning av alaninaminotransferas	Vanliga
	Läkemedelsinducerad leverskada	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Hudutslag	Vanliga
	Erytem	Vanliga
	Alopeci	Vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Vanliga

Undersökningar och provtagningar	Ketoner uppmätta i urinen	Mycket vanliga
	Albumin i urinen	Vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar	Vanliga

Beskrivning av selekterade biverkningar

Hudrodnad

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

Mag-tarmbesvär

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

Leverfunktion

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

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

Lymfopeni

I de placebokontrollerade studierna hade de flesta patienter (> 98 %) normala lymfocytvärden innan behandlingen inleddes. Vid behandling med dimetylfumarat minskade de genomsnittliga lymfocytalen under det första året med en påföljande platå. I genomsnitt sjönk lymfocytalen med cirka 30 % av värdet vid behandlingens början. Medel- och medianvärden för lymfocytalen höll sig

inom normala gränser. Lymfocytal på $< 0,5 \times 10^9/l$ observerades hos $< 1 \%$ av patienterna som fick placebo och 6% av patienterna som fick dimetylfumarat. Ett lymfocytal på $< 0,2 \times 10^9/l$ observerades hos 1 patient som behandlades med dimetylfumarat och inte hos någon patient som fick placebo.

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

I en okontrollerad prospektiv studie efter marknadsintroduktion observerades dessutom, vid vecka 48 av behandling med dimetylfumarat ($n=185$), att CD4+ T-cellerna minskat måttligt (antal $\geq 0,2 \times 10^9/l$ till $< 0,4 \times 10^9/l$) eller kraftigt ($< 0,2 \times 10^9/l$) hos upp till 37% respektive 6% av patienterna, medan CD8+ T-cellerna minskat oftare, hos upp till 59% av patienterna med antal $< 0,2 \times 10^9/l$ och 25% av patienterna med antal $< 0,1 \times 10^9/l$. I kontrollerade och okontrollerade kliniska studier monitorerades patienter som avbröt dimetylfumaratbehandlingen med lymfocytal som låg under lägre normalt gränsvärde (lower limit of normal, LLN) avseende återhämtning av lymfocyttallet till LLN (se avsnitt 5.1).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka risken för PML med dimetylfumarat, men PML visades även hos patienter med mild lymfopeni. Dessutom har de flesta fallen av PML efter marknadsintroduktion förekommit hos patienter > 50 år.

Herpes zoster-infektioner

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

Avvikelser i laboratorietestresultat

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

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

En övergående ökning av genomsnittligt antal eosinofila granulocyter har setts under de 2 första månaderna av behandlingen.

Pediatrik population

I en 96 veckor lång öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad prövning på pediatrika patienter med RRMS (n=7 i åldern 10 till yngre än 13 år och n=71 i åldern 13 till yngre än 18 år) behandlades med 120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen under resten av behandlingen. Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter var likartad den som tidigare observerats hos vuxna patienter.

Utformningen av den pediatrika kliniska prövningen skilde sig från de placebokontrollerade kliniska prövningarna för vuxna. Det kan därför inte uteslutas att utformningen av den kliniska prövningen kan ha bidragit till skillnaden i antalet biverkningar hos barn och vuxna.

Följande biverkningar rapporterades oftare ($\geq 10\%$) i den pediatrika populationen än i den vuxna befolkningen:

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det [nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I rapporterade fall av överdosering överensstämde de beskrivna symtomen med produktens kända biverkningsprofil. Det finns inga kända terapeutiska interventioner för att öka elimineringen av

dimetylfumarat och det finns heller ingen känd antidot. I fall av överdosering rekommenderas att symtomatisk behandling sätts in så som är kliniskt motiverat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC- kod: L04AX10

Verkningsmekanism

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

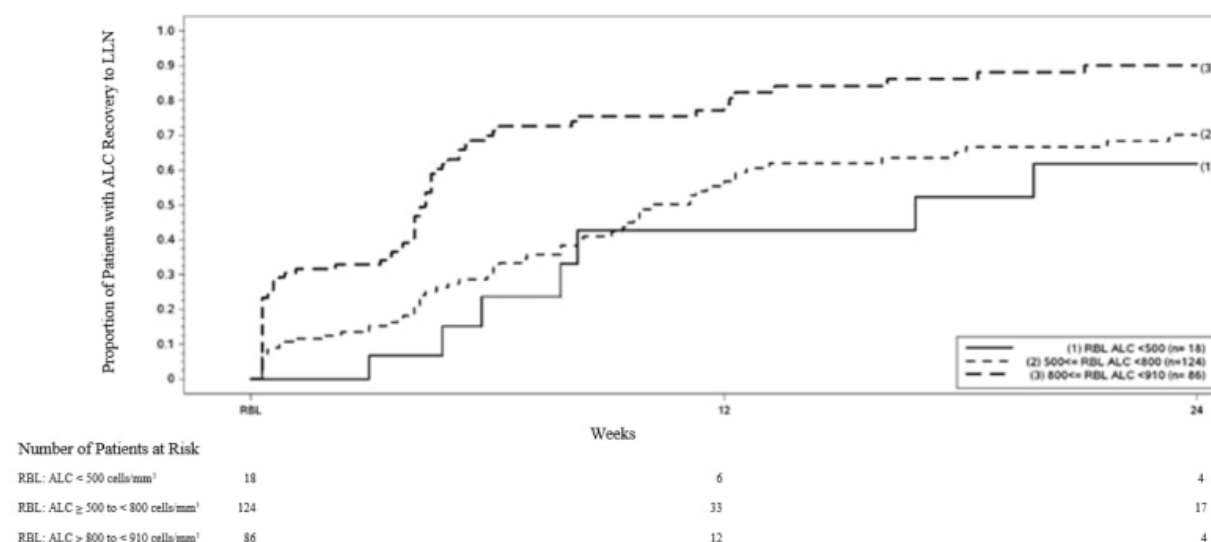
Farmakodynamisk effekt

Effekter på immunsystemet

I prekliniska och kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat (den huvudsakliga metaboliten för dimetylfumarat och tegomilfumarat) minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli i prekliniska modeller. I kliniska studier med psoriasispatienter påverkade dimetylfumarat lymfocytfenotyper via en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (TH1, TH17) och utövade påverkan gentemot antiinflammatorisk produktion (TH2). Dimetylfumarat påvisade terapeutisk aktivitet i multipla modeller av inflammatorisk och neuroinflammatorisk skada. I fas 3-studier på MS-patienter (DEFINE, CONFIRM och ENDORSE) minskade de genomsnittliga lymfocytalen vid behandling med dimetylfumarat med i genomsnitt cirka 30 % av sitt baslinjevärde under det första året med en påföljande plåtå. I dessa studier övervakades patienter som avbröt dimetylfumaratbehandlingen med lymfocytantal under den nedre normalgränsen (LLN, 910 celler/mm³) avseende återhämtning av lymfocytantalen till LLN.

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

Figur 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter med återhämtning till ≥ 910 celler/mm³ LLN från baslinjevärde för återhämtning (RBL)



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

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

^a Patienter med ALC < 910 och ≥ 800 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

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

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

^a Patienter med ALC < 800 och ≥ 500 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

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

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

^a Patienter med ALC < 500 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Klinisk effekt och säkerhet

Tegomilfumarat och dimetylfumarat metaboliseras snabbt av esteraser till samma aktiva metabolit, monometylfumarat, vid oral administrering, innan de når den systemiska cirkulationen. Farmakokinetik-jämförbarheten mellan tegomilfumarat och dimetylfumarat genom analys av exponering för monometylfumarat har visats (se avsnitt 5.2), så effektprofiler förväntas vara liknande.

Beskrivningen, mönstret och frekvensen av biverkningar som rapporterats från båda pivotala bioekvivalensstudierna var likartade för tegomilfumarat och dimetylfumarat.

Kliniska studier med dimetylfumarat

Två tvååriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (DEFINE med 1 234 patienter och CONFIRM med 1 417 patienter) med Skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) utfördes. Patienter med progressiva former av MS ingick inte i dessa studier.

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

I DEFINE hade patienterna följande medianbaslinjeegenskaper: ålder 39 år, sjukdomslängd 7,0 år, EDSS-poäng 2,0. Dessutom hade 16 % av patienterna en EDSS-poäng > 3.5, 28 % ≥ 2 skov föregående år och 42 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 36 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+ lesioner vid baslinjen (medelantal för Gd+ lesioner 1,4).

I CONFIRM hade patienterna följande medianbaslinjekarakteristika: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år, EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna en EDSS-poäng > 3.5, 32 % ≥ 2 skov föregående år och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 45 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+ lesioner vid baslinjen (medelantal för Gd+-lesioner 2,4).

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

ARR för glatirameracetat och placebopreparat var 0,286 respektive 0,401 i studien CONFIRM, vilket motsvarar en minskning med 29 % (p=0,013), vilket överensstämmer med godkänd förskrivningsinformation.

Tabell 4: Kliniska resultatmätt och MRT-resultatmätt för studierna DEFINE och CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo-preparat	dimetylfumarat 240 mg två gånger om dagen	Placebo-preparat	dimetylfumarat 240 mg två gånger om dagen	Glatiramer-acetat
Kliniska resultatmätt^a					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig skovfrekvens	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Frekvensförhållande (95 % KI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Andel med skov	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risikkvot (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]

Risikkvot (95 % KI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risikkvot (95 % KI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT-resultatmått^b					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Medelantal (median) nya eller nyligen förstorade T2-skador under 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Medelantal (median) av Gd-lesioner vid 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Oddsquot (95 % KI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Medelantal (median) av nya T1-lågintensiva skador under 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Medelkvot för skada (95 % KI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Alla analyser av kliniska resultatmått var intent-to-treat, ^b MRT-analysen gjordes på MRT-kohort

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

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

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

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

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

I DEFINE- och CONFIRM-studierna observerades en enhetlig behandlingseffekt på skov i en delgrupp med patienter med hög sjukdomsaktivitet, medan effekten på tid fram till 3-månaders

bevarad förvärrad funktionsnedsättning inte kunde fastställas tydligt. På grund av studiernas utformning definierades hög sjukdomsaktivitet på följande sätt:

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

Pediatrik population

Effekten av tegomilfumarat hos pediatrika patienter har inte fastställts. Men eftersom bioekvivalens av tegomilfumarat och dimetylfumarat påvisades hos vuxna förväntas det baserat på dessa resultat att ekvimolära doser av tegomilfumarat kommer att resultera i liknande exponeringsnivåer för monometylfumarat hos ungdomar med RRMS i åldern 13 till 17 år som observerats i denna population med dimetylfumarat.

Säkerheten och effekten av dimetylfumarat vid pediatrik RRMS utvärderades i en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad (interferon beta-1a) parallellgruppsstudie på patienter med RRMS i åldern 10 till yngre än 18 år. Etthundrafemtio patienter randomiserades till dimetylfumarat (240 mg två gånger dagligen oralt) eller interferon beta-1a (30 mikrogram intramuskulärt en gång i veckan) under 96 veckor. Primärt effektmått var andelen studiedeltagare utan nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Det viktigaste sekundära effektmåttet var antalet nya eller nyligen förstörade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Beskrivande statistik presenteras eftersom ingen bekräftande hypotes planerats för det primära resultatmåttet.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska studier med tegomilfumarat

Det kliniska utvecklingsprogrammet med hårda tegomilfumaratkapslar omfattar fyra farmakokinetiska studier på friska vuxna försökspersoner.

Den initiala studien möjliggjorde karakteriseringen av ett säkert dosintervall för tegomilfumarat, beskrivningen av mänsklig metabolism och valet av en slutlig farmaceutisk formulering för de efterföljande pivotala bioekvivalensstudierna.

De tre pivotala bioekvivalensstudierna utfördes under olika typer av måltidsförhållanden. Alla tre studierna var av liknande design och utfördes i liknande studiepopulationer av friska manliga och kvinnliga försökspersoner.

Oralt administrerat tegomilfumarat genomgår snabb presystemisk hydrolys med esteraser och omvandlas till dess primära aktiva metabolit, monometylfumarat och de inaktiva metaboliterna. Tegomilfumarat kan inte kvantifieras i plasma efter oral administrering av tegomilfumarat. Därför

utfördes alla bioekvivalensbedömningar med tegomilfumarat med plasmamonometylfumaratkoncentrationer.

Farmakokinetisk bedömning har utvärderat exponeringen av monometylfumarat efter oral administrering av 348 mg tegomilfumarat och 240 mg dimetylfumarat. Bioekvivalensstudier utfördes med tegomilfumarat under fastande förhållanden, låg fetthalt, lågkaloritillstånd (motsvarande att äta en lätt måltid eller mellanmål) och under förhållanden med hög fetthalt och hög kalori. Tegomilfumarat förväntas ge en liknande total effekt- och säkerhetsprofil som dimetylfumarat.

Absorption

Eftersom tegomilfumarat hårda enterokapslar, innehåller minitablerter som skyddas av en enterobeläggning, sker ingen absorption förrän de lämnar magsäcken (i allmänhet efter mindre än 1 timme). Medianvärdet för T_{max} för monometylfumarat vid administrering av hårda tegomilfumaratkapslar är 2,0 timmar (intervall 0,75 till 5,0 timmar), när tegomilfumarat ges i fastande tillstånd och 4,67 timmar (intervall 0,67 till 9,0 timmar), när tegomilfumarat ges i ej fastande tillstånd. Efter en engångsdos på 348 mg administrerad i fastande eller ej fastande tillstånd var den genomsnittliga toppkoncentrationen av monometylfumarat (C_{max}) 2 846.12 ng/ml och 1 443.49 ng/ml, vardera. Den totala exponeringen för monometylfumarat (dvs. AUC_{0-inf}) vid fastande eller ej fastande tillstånd var 3 693.05 ng/ml*h och 3086,56 ng/ml*h hos friska försökspersoner. Totalt ökade C_{max} och AUC ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (174.2 mg to 348.4 mg enskilda doser tegomilfumarat).

Tegomilfumarat ska dock tas i samband med mat på grund av förbättrad tolerabilitet vad gäller biverkningar i form av hudrodnad eller mag-tarmbesvär (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen av monometylfumarat efter oral administrering av 240 mg dimetylfumarat varierar mellan 60 l och 90 l. Human plasmaproteinbindning av monometylfumarat var mindre än 25 % och berodde ej på koncentration.

Metabolism

Hos människor metaboliseras tegomilfumarat i stor utsträckning av esteraser, vilka förekommer allmänt i mag-tarmkanalen, blod och vävnader, innan det når den systemiska cirkulationen. Esterasmetabolism av tegomilfumarat producerar monometylfumarat, den aktiva metaboliten, och tetraetylglykol som huvudsaklig inaktiv metabolit. Den genomsnittliga exponeringen för tetraetylglykol (TTEG; mätt med AUC_{0-t}) överstiger måttligt den genomsnittliga exponeringen för monometylfumarat med ca. 22 %. Hos människor har monometyl-fumaryl-tetraetylglykolestern av fumarsyra (FA-TTEG-MMF) och fumaryltetraetylglykol (FA-TTEG) identifierats som tillfälliga mindre metaboliter i plasma i ng/mL räckvidd. *In vitro*- data från humana lever S9-fraktioner tyder på snabb metabolism till fumarsyra, tetraetylglykol respektive monometylfumarat.

Vidare metabolism av monometylfumarat sker via esteraser följt av trikarboxylsyra (TCA)-cykeln, utan inblandning av cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fumarsyra och citronsyra och glukos är de resulterande metaboliterna av monometylfumarat i plasma.

Eliminering

Monometylfumarat elimineras huvudsakligen som koldioxid i utandningsluften med endast spårmängder som hittas i urinen. Den terminala halveringstiden för monometylfumarat är kort (cirka 1 timme) och det finns inget cirkulerande monometylfumarat vid 24 timmar hos de flesta personer.

Ackumulering av modersubstansen eller monometylfumarat förväntas inte vid upprepade doser av tegomilfumarat vid behandlingsregimen.

Tetraetylglykol (TTEG) elimineras från plasma med en genomsnittlig $\pm$ SD terminal halveringstid på $1,18 \pm 0,12$ timmar. Tetraetylglykol elimineras huvudsakligen i urinen.

Linjäritet

Monometylfumaratexponeringen ökar på ett ungefär dosproportionellt sätt med enkeldoser av tegomilfumarat i dosintervallet 174,2 mg till 348,4 mg som studerats, vilket motsvarar ett dosintervall för dimetylfumarat på 120 mg till 240 mg.

Doslinjäritet med orala dimetylfumaratformuleringar visade att den associerade monometylfumaratexponeringen ökar ungefär dosproportionellt med enstaka och flera doser i det studerade dosintervallet 49 mg till 980 mg.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Baserat på resultaten för ANOVA (analysis of variance), är kroppsvikt den huvudsakliga kovariaten för monometylfumaratexponering (enligt $C_{\max}$ och AUC) när det gäller patienter med RRMS, men påverkade inte säkerhets- och effektmått som utvärderades i de kliniska studierna.

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

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för monometylfumarat efter administrering av tegomilfumarat har inte studerats. Den farmakokinetiska profilen för 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen utvärderades i en liten öppen okontrollerad studie på patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år ($n=21$). Farmakokinetiken för dimetylfumarat hos dessa ungdomar stämde överens med det som tidigare observerats hos vuxna patienter ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC 0-12tim: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, vilket motsvarar en total daglig AUC på 7,24 h.mg/l).

Eftersom bioekvivalens av tegomilfumarat och dimetylfumarat påvisades hos vuxna förväntas det baserat på dessa resultat att ekvimolära doser av tegomilfumarat kommer att resultera i liknande exponeringsnivåer för monometylfumarat hos ungdomar med RRMS i åldern 13 till 17 år som observerats i denna population med dimetylfumarat.

Renal nedsättning

Utvärdering av farmakokinetiken hos individer med nedsatt njurfunktion utfördes inte.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom tegomilfumarat och monometylfumarat metaboliseras av esteraser, utan involvering av CYP450-systemet, utfördes ingen utvärdering av farmakokinetiken hos personer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4.).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenes

Inga genotoxicitetsstudier med tegomilfumarat har utförts.

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

Den humana metaboliten FA-TTEG-MMF var negativ i en AMES och en *in vivo* kombinerad mikrokärn- och kometanalys hos råttor.

Publicerade data om den humana metaboliten TTEG ansågs vara negativa i en rad *in vitro* mutagenicitets- och cytogenetiska studier. Dessutom visade två mikronukleusanalyser på möss (i.p.) respektive råttor (p.o.) negativa resultat upp till 5 g/kg.

Karcinogenes

Inga karcinogenicitetsstudier med tegomilfumarat har utförts.

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

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

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

Inga karcinogenicitetsstudier med TTEG har utförts. En publicerad litteraturöversikt om lågmolekylära etylenglykoler drog slutsatsen att risken för karcinogenicitet för TTEG är låg baserat på frånvaron av neoplasmer och tumörbildning i kroniska gnagarstudier med etylenglykol respektive dietylenglykol.

Toxikologi

I en 90-dagars jämförande toxikologisk studie på råttor med tegomilfumarat och dimetylfumarat observerades förändringar i magen (focal/multifocal förtjockning; icke-körtelepitelhyperplasi), njurar (tubulär basophilia/vacuolation) och pankreas (acinär cellapoptos) hos djur behandlade med tegomilfumarat och dimetylfumarat med liknande incidens och svårighetsgrad. Alla tegomilfumaratrelaterade fynd var reversibla i slutet av en 28 dagars återhämtningsperiod förutom den minimala svårighetsgraden av acinär cellapoptos i pankreas hos honor med tegomilfumarat- och dimetylfumaratgrupper. Incidensen av acinär cellapoptos i bukspottkörteln i slutet av återhämtningen var lägre hos tegomilfumaratbehandlade djur.

En 28-dagars intravenös toxikologisk studie med humana metaboliter FA-TTEG-MMF och FA-TTEG visade inga biverkningar vid exponering motsvarande 8 – 9,7 gånger C_{max} vid MRHD för tegomilfumarat.

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

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

Inga reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier har utförts med tegomilfumarat.

Oral administrering av dimetylfumarat till hanråttor vid 75, 250 och 375 mg/kg/dag före och under parning hade inga effekter på hanarnas fertilitet upp till den högsta testade dosen (minst 2 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis). Oral administrering av dimetylfumarat till honråttor vid 25, 100 och 250 mg/kg/dag före och under parning, och med fortsättning till dräktighetsdag 7, inducerade en reduktion av antalet brunststadier per 14 dagar och ökade antalet djur med förlängd diestrus vid den högsta testade dosen (11 gånger den rekommenderade dosen på en AUC-basis).

Dessa förändringar påverkade dock inte fertiliteten eller antalet livsdugliga foster som producerades.

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

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

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

Toxicitet hos unga djur

Ingen toxicitetsstudie på unga djur har utförts med tegomilfumarat.

Två toxicitetsstudier på juvenila råttor som fick daglig peroral administrering av dimetylfumarat från dag 28 postnalt (PND 28) till och med PND 90–93 (motsvarande cirka 3 år och äldre hos människa) visade på liknande organtoxiciteter i njure och förmage som hos vuxna djur. I den första studien hade dimetylfumarat ingen påverkan på utveckling, kognition eller han-/hondjurens fertilitet upp till den högsta dosen på 140 mg/kg/dag (ungefär 4,6 gånger den rekommenderade dosen till människa, baserat på begränsade AUC-data för pediatrika patienter). Inte heller observerades några effekter på handjurens reproduktions-/könsorgan upp till den högsta dosen dimetylfumarat på 375 mg/kg/dag i den andra studien på juvenila hanråttor (cirka 15 gånger förmodat AUC vid rekommenderad pediatrik dos). Minskat mineralinnehåll och lägre bentäthet sågs dock i femur och ländkotor hos juvenila hanråttor. Förändringar på bendensiometri observerades också hos juvenila råttor efter peroral administrering av diroximilfumarat, en annan fumarester som metaboliseras till samma aktiva

metabolit, monometylfumarat, *in vivo*. NOEL för densitometriförändringarna hos juvenila råttor är cirka 1,5 gånger sannolikt AUC vid rekommenderad pediatrik dos. Ett samband mellan skelettpåverkan och lägre kroppsvikt är möjligt, men en direkt effekt kan inte uteslutas. Skelettfynd är av begränsad relevans för vuxna patienter. Relevansen för pediatrika patienter är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller (enterobelagda minitabletter)

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Kroskarmellosnatrium (E466)
Talk
Kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)
Magnesiumstearat (E470b)
Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Trietylcitrat (E1505)
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Makrogol
Järnoxid, gul (E172)

Kapselhölje

Gelatin (E428)
Titandioxid (E171)
Briljantblått FCF (E133)

Kapseltryck (vitt bläck)

Schellack
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

HDPE-burkar

30 månader.

oPA/aluminium/PVC-aluminium-blister

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burkar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

oPA/auminium/PVC-aluminiumblister

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar

Burkar med barnskyddande polypropenlock och torkmedelsbehållare (en behållare för 174 mg och två behållare för 348 mg).

174 mg enterokapslar: burk med 14 hårda enterokapslar

348 mg enterokapslar: burkar med 56 eller 168 (3x56) hårda enterokapslar

Svälj inte torkmedelsbehållaren/-behållarna.

oPA/auminium/PVC-aluminiumblister

174 mg enterokapslar: förpackningar med 14 hårda enterokapslar.

348 mg enterokapslar: förpackningar med 56 hårda enterokapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanien

Tel: +34 93 475 96 00

E-post: medinfo@neuraxpharm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 juli 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 174,2 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapsel, hård
14 enterokapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedelsbehållaren. Behållaren ska vara kvar i burken tills alla kapslar är slut.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1947/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIULVY 174 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**ETIKETT - BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 174,2 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapsel, hård
14 enterokapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedelsbehållaren. Behållaren ska vara kvar i burken tills alla kapslar är slut.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1947/002

13. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 174,2 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapsel, hård
14 enterokapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1947/001

13. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIULVY 174 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 348,4 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapslar, hårda
56 enterokapslar, hårda
168 enterokapslar, hårda (3x56)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedelsbehållaren. Behållaren ska vara kvar i burken tills alla kapslar är slut.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIULVY 348 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**ETIKETT - BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 348,4 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapslar, hårda
56 enterokapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedelsbehållarna. Behållarna ska vara kvar i burken tills alla kapslar är slut.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje enterokapsel, hård, innehåller 348,4 mg tegomilfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapslar, hårda
56 enterokapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1947/003

13. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

RIULVY 348 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSENS NUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

RIULVY 174 mg enterokapslar, hårda
RIULVY 348 mg enterokapslar, hårda
tegomilfumarat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RIULVY är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar RIULVY
3. Hur du tar RIULVY
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RIULVY ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RIULVY är och vad det används för

Vad RIULVY är

RIULVY är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen **dimetylfumarat**.

Vad RIULVY används för

RIULVY används för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS) hos patienter från 13 års ålder.

MS är en långvarig sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), inklusive hjärnan och ryggmärgen. Skovvis förlöpande MS kännetecknas av upprepade attacker (skov) av symtom från nervsystemet. Symtomen varierar mellan olika patienter men brukar innefatta gångproblem, en känsla av dålig balans och synproblem (t.ex. dimsyn eller dubbelseende). Dessa symtom kan försvinna helt när skovet är över, men vissa problem kan kvarstå.

Hur RIULVY fungerar

Det förefaller som om RIULVY verkar genom att hindra kroppens försvarssystem från att skada hjärnan och ryggmärgen. Detta kan även hjälpa till att fördröja framtida försämring av din MS.

2. Vad du behöver veta innan du tar RIULVY

Ta inte RIULVY

- **om du är allergisk mot tegomilfumarat, liknande substanser (kallade fumarater eller fumarsyrastrar)** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du misstänks lida av en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller om du har bekräftad PML.

Varningar och försiktighet

RIULVY kan påverka antalet **vita blodkroppar, njurarna och levern**. Innan du börjar ta RIULVY testar läkaren ditt blod för att räkna antalet vita blodkroppar samt kontrollera att njurar och lever fungerar som de ska. Läkaren testar detta regelbundet under behandlingen. Om antalet vita blodkroppar sjunker under behandlingen, kan läkaren överväga att ta ytterligare tester eller sätta ut din behandling.

Tala med läkaren omedelbart om du anser att din MS blir värre (t.ex. svaghet eller synförändringar) eller om du upptäcker nya symtom. Detta kan vara symtom på en sällsynt hjärninfektion som kallas PML. PML är ett allvarligt tillstånd som kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande.

Tala med din läkare innan du tar RIULVY om du har:

- svår **njursjukdom**
- svår **leversjukdom**
- en sjukdom i **magsäcken eller tarmen**
- en allvarlig **infektion** (t.ex. lunginflammation)

Herpes zoster (bältros) kan uppkomma vid behandling med RIULVY. I några fall har allvarliga komplikationer inträffat. **Du ska omedelbart informera läkaren** om du misstänker att du har symtom på bältros.

En sällsynt men allvarlig njursjukdom som kallas Fanconis syndrom har rapporterats med ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumaratsyrastrar och som används för att behandla psoriasis (en hudsjukdom). Om du märker att du urinerar mera, är törstigare och dricker mer än vanligt, om dina muskler verkar svaga, om du bryter ett ben eller bara har värk och smärtor ska du tala med din läkare så snart som möjligt, så att detta kan utredas närmare.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 13 år eftersom inga data finns tillgängliga för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och RIULVY

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel, i synnerhet:

- läkemedel som innehåller **fumarsyrastrar** (fumarater) som används för att behandla psoriasis
- **läkemedel som påverkar kroppens immunsystem** inklusive **cytostatikabehandling, , immunsuppressiva läkemedel** eller andra **läkemedel som används för att behandla MS,**
- **läkemedel som påverkar njurarna inklusive** vissa **antibiotika** (används för att behandla infektioner), ” **vattendrivande tabletter**” (*diuretika*), **vissa typer av smärtstillande läkemedel** (såsom ibuprofen och andra liknande antiinflammatoriska läkemedel och receptfria läkemedel) och läkemedel som innehåller **litium,**
- om du tar RIULVY med vissa typer av vacciner (*levande vacciner*) kan du få en infektion och du ska därför undvika sådana vacciner. Läkaren kommer att avgöra om andra typer av vacciner (*icke-levande vacciner*) ska ges.

RIULVY med alkohol

Konsumtion av mer än en liten mängd (mer än 50 ml) starka alkoholhaltiga drycker (mer än 30 % alkohol per volym, t.ex. spritdrycker) ska undvikas inom en timme före och efter det att du tar RIULVY, eftersom alkohol kan påverka detta läkemedel. Det kan ge upphov till inflammation i magsäcken (*gastrit*), särskilt hos personer som redan har lätt att få gastrit.

Graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad information om det här läkemedlets effekter på ofödda barn vid användning under graviditet. Använd inte detta läkemedel om du är gravid om du inte först har diskuterat det med din läkare och detta läkemedel är helt nödvändigt för dig.

Amning

Det är okänt om den aktiva substansen i RIULVY utsöndras i bröstmjölk. Din läkare ger dig råd om du ska sluta amma eller sluta använda RIULVY. Detta innebär att nyttan med amningen för barnet jämförs med nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

RIULVY förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

RIULVY innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar RIULVY

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Startdos:

Den rekommenderade startdosen är 174 mg två gånger dagligen.
Ta startdosen de första 7 dagarna och ta sedan den vanliga dosen.

Vanlig dos:

Den rekommenderade underhållsdosen är 348 mg två gånger dagligen.

RIULVY ska sväljas.

Svälj kapslarna hela med lite vatten. Du får inte dela, krossa, lösa upp, suga på eller tugga på kapseln eftersom det kan öka vissa biverkningar.

Ta RIULVY med mat – det kan hjälpa till att minska en del av de mycket vanliga biverkningarna (anges i avsnitt 4).

Om du har tagit för stor mängd av RIULVY

Om du har tagit för många kapslar ska du **genast tala med din läkare**. Du kan få biverkningar som liknar de som beskrivs nedan i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta RIULVY

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd eller missad dos.

Du kan ta den missade dosen om du låter det gå minst 4 timmar mellan doserna. Vänta annars till nästa planerade dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

PML och sänkt lymfocytantal

Frekvensen av PML kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

RIULVY kan sänka antalet lymfocyter (en typ av vita blodkroppar). Om du har ett lågt antal vita blodkroppar kan det öka risken för infektion, inklusive risken för att få en ovanlig hjärninfection som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande. PML har uppkommit efter 1 till 5 års behandling och läkaren ska därför fortsätta att kontrollera antalet vita blodkroppar under hela behandlingen och du bör vara vaksam på eventuella symtom på PML som beskrivs nedan. Risken för PML kan vara högre om du tidigare tagit medicin som hämmar funktionen hos kroppens immunsystem.

Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Symtomen kan inkludera ny eller förvärrad svaghet i ena sidan av kroppen; klumpighet; förändringar av synen, tankeförmågan eller minnet; eller förvirring eller personlighetsförändringar eller tal- och kommunikationssvårigheter som varar längre än några dagar.

Det är därför mycket viktigt att du talar med läkaren så snart som möjligt om du tror att din MS håller på att bli värre eller om du märker några nya symtom medan du behandlas. Tala även med din partner eller vårdgivare och informera dem om din behandling. Symtom kan uppstå som du kanske inte är medveten om själv.

→ **Kontakta genast din läkare om du får något av dessa symtom**

Svåra allergiska reaktioner

Frekvensen av svåra allergiska reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

Rodnad i ansiktet eller på kroppen (*flush*) är en mycket vanlig biverkning. Om du däremot får rodnad i ansiktet eller på kroppen tillsammans med röda utslag eller nässelfeber **och** får något av dessa symtom:

- svullnad i ansikte, läppar, mun eller tunga (*angioödem*)
- väsande andning, svårt att andas eller andfäddhet (*dyspné, hypoxi*)
- yrsel eller medvetenhet (*hypotension*)

kan det röra sig om en svår allergisk reaktion (*anafylaktisk reaktion*).

→ **Sluta att ta RIULVY och uppsök genast läkare**

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer)

- rodnad i ansiktet eller på kroppen, känsla av värme, hetta, sveda eller klåda (*hudrodnad*)
- lös avföring (*diarré*)
- illamående
- magont eller magkramper

→ **Om du tar läkemedlet i samband med mat** kan det hjälpa till att minska ovannämnda biverkningar

Medan du tar RIULVY kan substanser som kallas ketoner, vilka produceras naturligt i kroppen, mycket ofta synas i urintest.

Tala med läkaren om hur du ska hantera dessa biverkningar. Läkaren kan eventuellt sänka dosen. Sänk inte dosen om inte läkaren säger till dig att göra det.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- inflammation i tarmarna (*gastroenterit*)
- kräkningar
- matsmältningsstörning (*dyspepsi*)
- inflammation i magsäcken (*gastrit*)
- mag-tarmbesvär
- svidande känsla
- värmevallning, värmekänsla
- kliande hud (*pruritus*)
- hudutslag
- rosa eller röda fläckar på huden (*erytem*)
- håravfall (*alopeci*)

Biverkningar som kan visa sig i blod- eller urintester

- lågt antal vita blodkroppar (*lymfopeni, leukopeni*) i blodet. Minskat antal vita blodkroppar kan betyda att kroppen har mindre förmåga att bekämpa en infektion. Om du får en allvarlig infektion (t.ex. lunginflammation) måste du genast tala med din läkare
- proteiner (*albumin*) i urinen
- förhöjning av leverenzymerna (*ALAT, ASAT*) i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allergiska reaktioner (*överkänslighet*)
- minskat antal blodplättar

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)

- leverinflammation och förhöjda nivåer av leverenzymerna (*ALAT eller ASAT* i kombination med bilirubin)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- herpes zoster (bältros) med symtom såsom blåsor, brännande känsla, klåda eller smärta i huden, typiskt på ena sidan av överkroppen eller i ansiktet samt andra symtom såsom feber och svaghet under de tidiga stadierna av infektionen följt av domningar, klåda eller röda fläckar med svår smärta
- rinnande näsa (*rinorré*)

Barn (13 år och äldre) och ungdomar

Biverkningarna som anges ovan gäller även barn och ungdomar.

Vissa biverkningar rapporterades oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna, t.ex. huvudvärk, magsmärta eller magkramp, illamående (kräkningar), halsont, hosta och smärtsamma menstruationer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur RIULVY ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller blisterförpackningen och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För HDPE-burkar: Svälj inte torkmedelsbehållarna. Behållaren/behållaren bör vara kvar i burken tills alla kapslar är slut.

För HDPE-burkar: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För oPA/aluminium/PVC-aluminiumblister: Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är temogylfumarat.
RIULVY 174 mg: Varje hård enterokapsel innehåller 174,2 mg tegomilfumarat.
RIULVY 348 mg: Varje hård enterokapsel innehåller 348,4 mg tegomilfumarat.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E461i), kroskarmellosnatrium (E466) (näst intill natriumfri, se avsnitt 2), talk, kolloidalt vattenfritt kiseldioxid, magnesiumstearat (E470c), talk, hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), trietylcitrat (E1505) metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1), poly(vinylalkohol) (E1203), makrogol, gelatin (E428), titandioxid (E171), briljantblå FCF (E133), gul järnoxid (E172), shellac, kaliumhydroxid, propylenglykol (E1520).

RIULVYs utseende och förpackningsstorlekar

HDPE-burkar

RIULVY 174 mg hårda enterokapslar är vita och ljusblå ogenomskinliga, med "174" tryckt på och finns i förpackningar innehållande 14 hårda enterokapslar med en torkmedelsbehållare per burk.

RIULVY 348 mg hårda enterokapslar är ljusblå ogenomskinliga och med "348" tryckt på och finns i förpackningar som innehåller 56 eller 168 hårda enterokapslar med två torkmedelsbehållare per burk.

Svälj inte torkmedelsbehållaren/-behållarna.

oPA/aluminium/PVC-aluminiumblister

RIULVY 174 mg hårda enterokapslar är vita och ljusblå ogenomskinliga och med "174" tryckt på och finns tillgängliga i förpackningar som innehåller 14 hårda enterokapslar.

RIULVY 348 mg hårda enterokapslar är ljusblå ogenomskinliga och med "348" tryckt på och finns i förpackningar som innehåller 56 hårda enterokapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanien

Tel: +34 93 475 96 00

E-post: medinfo@neuraxpharm.com

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

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

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

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

Ελλάδα
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.