

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg enterokapselit, kovat
Dimethyl fumarate Hexal 240 mg enterokapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg enterokapselit, kovat
Yksi kova enterokapseli sisältää 120 mg dimetyylifumaraattia.

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg enterokapselit, kovat
Yksi kova enterokapseli sisältää 240 mg dimetyylifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg kovat enterokapselit
Vihreä läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, koon 0 kapseli jonka pituus on 21,4 mm ja runko-osaan painettu mustalla merkintä ”DMF 120”. Kapseli sisältää valkoisia tai luonnonvalkoisia pieniä tabletteja.

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg kovat enterokapselit
Vihreä läpinäkymätön kansiosa ja runko-osa, koon 00 kapseli jonka pituus on 23,2 mm ja runko-osaan painettu mustalla merkintä ”DMF 240”. Kapseli sisältää valkoisia tai luonnonvalkoisia pieniä tabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aloitussuositus on 120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos suurennetaan seitsemän päivän hoidon jälkeen suositeltuun ylläpitoannokseen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

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

Annoksen pienentäminen väliaikaisesti 120 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa voi vähentää haittavaikutuksina esiintyvien punastumisen ja maha-suolikanavan oireiden esiintyvyyttä. Suositeltua ylläpitoannosta 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tulisi jatkaa kuukauden kuluessa.

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

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Annustus vähintään 13-vuotiaille pediatrisille potilaille on sama kuin aikuisille.

Tietoja 10–12-vuotiaista lapsista on vähän. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Dimethyl fumarate Hexal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit tulee niellä kokonaisina. Kapselia tai sen sisältöä ei saa murskata, jakaa, luottaa, imeskellä eikä pureskellä koska rakeiden pieniä tabletteja enteerin pinnoite estää maha-suolikanavan ärsytystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epäilty tai vahvistettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verikokeet/laboratoriotutkimukset

Munuaisten toiminta

Dimetyylifumaraattihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden potilaiden munuaiskokeiden tuloksissa on havaittu muutoksia (ks. kohta 4.8). Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Munuaisten toiminnan tutkimista (esim. kreatiniini, veren ureatyppi ja virtsatutkimus) suositellaan ennen hoidon aloittamista, 3:n ja 6 kuukauden hoidon jälkeen ja sen jälkeen 6–12 kuukauden välein sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan toiminta

Dimetyylifumaraattihoidosta saattaa aiheutua maksavaurio, mukaan lukien maksaentsyymien pitoisuuden nousu (≥ 3 x normaalin yläraja [ULN]) ja kokonaisbilirubiinitasojen nousu (≥ 2 x ULN). Maksavaurio saattaa ilmetä päivien, viikkojen tai pidemmän ajan kuluttua dimetyylifumaraattihoiton aloituksesta. Haittavaikutusten on havaittu hävinneen, kun hoito on lopetettu. Seerumin aminotransferaasien (esim. alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT]) ja kokonaisbilirubiinitasojen määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Lymfosyytit

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneille potilaille voi kehittyä lymfopenia (ks. kohta 4.8). Ennen dimetyylifumaraattihoiton aloittamista on määritettävä senhetkinen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien.

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

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

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

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

Lymfosyyttimäärää on seurattava, kunnes se on palautunut (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärän palaututtua ja muiden hoitovaihtoehtojen puuttuessa on hoidon keskeyttämisen jälkeen käytettävä kliinistä harkintaa päätettäessä siitä, aloitetaanko dimetyylifumaraattihoito uudelleen vai ei.

Magneettikuvaus (MRI)

Ennen dimetyylifumaraattihoiton aloittamista vertailukohtana on oltava käytettävissä lähtötilanteen magneettikuva (yleensä enintään 3 kuukautta aiemmin otettu). Magneettikuvauksen uusimisen tarvetta on arvioitava kansallisten ja paikallisten hoitosuosituksen mukaan. Magneettikuvausta voidaan pitää osana tehostettua valvontaa hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut PML-riski. Jos PML:ää epäillään, magneettikuvaus on tehtävä välittömästi osana diagnostiikkaa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

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

PML-tapauksia on ilmennyt dimetyylifumaraatin ja muiden fumaraatteja sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, kun potilaalla on ollut lymfopenia (lymfosyyttimäärä alle normaaliarvojen alarajan). Pitkittynyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraattihoiton yhteydessä, mutta riskiä ei kuitenkaan voi poissulkea lievää lymfopeniaa sairastavilla potilailla.

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

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

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

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

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

Jos potilaalle kehittyy PML, dimetyylifumaraattihoito on lopetettava pysyvästi.

Hoitoa edeltävät immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Dimetyylifumaraattihoiton tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu silloin, kun potilaat ovat siirtyneet toisista taudin etenemiseen vaikuttavista hoidoista dimetyylifumaraattiin. On mahdollista, että aiempi immunosuppressiohoito vaikuttaa PML:n kehittymiseen dimetyylifumaraattihoitoa saavilla potilailla.

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

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

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

Vaikea munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Dimetyylifumaraattia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, joten näiden potilasryhmien hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Vaikea aktiivinen ruoansulatuselimistön sairaus

Dimetyylifumaraattia ei ole tutkittu vaikea-asteista aktiivista ruoansulatuselimistön sairautta sairastavien potilaiden hoidossa, joten tämän potilasryhmän hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Punastuminen

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

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

Anafylaktiset reaktiot

Dimetyylifumaraatin annon jälkeisiä anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, hypoksia, hypotensio, angioedeema, ihottuma ja urtikaria. Dimetyylifumaraatin aiheuttaman anafylaksin mekanismeja ei tunneta. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta niitä saattaa esiintyä myös milloin tahansa hoidon aikana, ja ne saattavat olla vakavia ja henkeä uhkaavia. Potilaita on neuvottava lopettamaan dimetyylifumaraatin ottaminen ja hakeutumaan välittömästi lääkäriin hoitoon, jos heillä esiintyy anafylaksin oireita tai löydöksiä. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Infektioiden (60 % dimetyylifumaraatilla vs. 58 % lumelääkkeellä) ja vakavien infektioiden (2 % dimetyylifumaraatilla vs. 2 % lumelääkkeellä) esiintyvyys oli vaiheen 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa samankaltaista dimetyylifumaraattia tai lumelääkettä saaneilla potilailla. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, dimetyylifumaraattihoidon keskeyttämistä on kuitenkin harkittava ja hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista dimetyylifumaraatin immuunivastetta muuntavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.1). Dimetyylifumaraattia saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on vakavia infektiota, eivät saa aloittaa dimetyylifumaraattihoitoa ennen kuin infektio/infektiot on hoidettu.

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

Vyöruusu (*herpes zoster* -infektiot)

Dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu vyöruusu-otauksia (ks. kohta 4.8). Suurin osa tapauksista ei ollut vakavia, mutta myös vakavia tapauksia on raportoitu, mukaan lukien disseminoitunut vyöruusu, silmänseudun vyöruusu, korvan vyöruusu, neurologinen *herpes zoster* -infektio, *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningoencefaliitti ja *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningomyeliitti. Näitä haittavaikutuksia saattaa ilmetä missä tahansa vaiheessa hoidon aikana. Potilaita on seurattava vyöruusun oireiden ja löydösten havaitsemiseksi etenkin, jos potilaalla on raportoitu samanaikaisesti lymfosytopenia. Jos vyöruusu todetaan, potilaalle pitää antaa siihen asianmukaista hoitoa. Jos potilaalla on vakava infektio, on harkittava hoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen

Hoito tulee aloittaa asteittaisesti, jotta vähennetään punastumisoireita ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Fanconin oireyhtymä

Dimetyylifumaraattia sisältävän lääkevalmisteen ja muiden fumaarihapon estereiden käytön yhteydessä on raportoitu Fanconin oireyhtymätapauksia. Fanconin oireyhtymän varhainen diagnoosi ja dimetyylifumaraattihoidon lopettaminen ovat tärkeitä munuaisten vajaatoiminnan ja osteomalasian ehkäisemiseksi, sillä oireyhtymä on yleensä korjautuva. Tärkeimmät merkit ovat proteinuria, glukosuria (jossa verensokeriarvot ovat normaalit), hyperaminoasiduria ja fosfaturia (mahdollisesti samanaikaisesti hypofosfatemian kanssa). Oireyhtymän edetessä saattaa ilmetä muita oireita, kuten polyuriaa, polydipsiaa ja proksimaalista lihasheikkoutta. Harvinaisissa tapauksissa saattaa ilmetä hypofosfateemista osteomalasiaa (jonka yhteydessä on paikantamatonta luukipua), kohonnut seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuus ja rasisuurmurtumia. On tärkeää huomata, että Fanconin oireyhtymä voi ilmetä, vaikka kreatiniinipitoisuus ei olisi kohonnut eikä glomerulusten suodatusnopeus olisi pieni. Jos epäselviä oireita ilmenee, Fanconin oireyhtymä on otettava huomioon ja tehtävä asianmukaiset

tutkimukset.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Syöpälääkkeet, immunosuppressiiviset tai kortikosteroidihoidot

Dimetyylifumaraatin käyttöä yhdessä syöpälääkkeiden tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole tutkittu, joten annettaessa niitä samanaikaisesti on oltava varovainen. MS-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa relapsien samanaikaiseen hoitoon lyhytkestoisella laskimoon annettavalla kortikosteroidikuurilla ei liittynyt kliinisesti oleellista infektioiden lisääntymistä.

Rokotteet

Dimetyylifumaraattihoidon aikana voidaan harkita sellaisten kansallisen rokotusohjelman mukaisten rokotteiden antoa, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 71 relapsoivaa-remittovaa MS-tautia sairastavaa potilasta, dimetyylifumaraattia 240 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 kuukauden ajan ($n = 38$) tai pegyloimatonta interferonia vähintään 3 kuukauden ajan ($n = 33$) saaneilla potilailla saavutettiin samankaltainen immuunivaste (määritettiin ≥ 2 -kertaisena nousuna rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin) tetanustoksoidille (muistiantigeeni) ja konjugoituneelle meningokokki C -polysakkaridirokotteelle (neoantigeeni). Immuunivaste konjugoimattoman 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen eri serotyypeille (T-solusta riippumaton antigeeni) sen sijaan vaihteli kummassakin hoitoryhmässä. Positiivinen immuunivaste, joka määritettiin vasta-ainetitterin ≥ 4 -kertaisena nousuna näille kolmelle rokotteelle, saavutettiin harvemmallalla potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Pieniä numeerisia eroja vasteessa tetanustoksoidille ja serotyyppiin 3 pneumokokkipolysakkaridille havaittiin pegyloimattoman interferonin hyväksi.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden annon tehosta ja turvallisuudesta dimetyylifumaraattia saavilla potilailla. Eläviin rokotteisiin saattaa liittyä suurentunut kliinisen infektion riski, eikä niitä saa antaa dimetyylifumaraattihoitoa saaville potilaille, ellei tämän riskin poikkeustapauksissa katsota olevan pienempi kuin potilaalle koituva riski, jos rokotusta ei anneta.

Muut fumaarihapon johdannaiset

Muiden (paikallisesti tai systeemisesti käytettävien) fumaarihapon johdannaisten samanaikaista käyttöä dimetyylifumaraattihoidon aikana on vältettävä.

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

Muiden aineiden vaikutukset dimetyylifumaraattiin

MS-potilaiden hoidossa yleisesti käytetyillä lääkevalmisteilla, lihakseen annettavalla interferonibeeta-1a:lla ja glatirameeriasetaatilla, on tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia dimetyylifumaraatin kanssa. Niiden ei havaittu vaikuttavan dimetyylifumaraatin farmakokineettiseen profiiliin.

Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiinivälitteistä. Kahdessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa enteropäällysteettömän 325 mg:n (tai vastaavan) asetyylisalisylihappo-annoksen anto 30 minuuttia ennen dimetyylifumaraatin antoa 4 vuorokauden ja 4 viikon hoitajakson ajan ei muuttanut dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia. Asetyylisalisylihappohoitoon

liittyvät mahdolliset riskit on otettava huomioon ennen samanaikaista käyttöä dimetyylifumaraatin kanssa potilailla, joilla on aaltomaisesti etenevä MS-tauti. Asetyylihalisyylihapon pitkäaikaisesta (> 4 viikkoa) jatkuvasta käytöstä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

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

Dimetyylifumaraatin vaikutukset muihin aineisiin

CYP-induktiotutkimukset *in vitro* eivät osoittaneet yhteisvaikutusta dimetyylifumaraatin ja suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden välillä. *In vivo* -tutkimuksessa dimetyylifumaraatin samanaikainen anto suun kautta annettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteeseen (norgestimaatti ja etinyliestradioli) kanssa ei vaikuttanut oleellisesti altistukseen suun kautta annettavalle ehkäisyvalmisteelle. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogeeniä sisältävien suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, mutta dimetyylifumaraatin ei odoteta vaikuttavan näiden valmisteiden altistukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevista naisista on saatavana kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta), jotka

pohjautuvat raskausrekisteriin ja markkinoille tulon jälkeisiin spontaaneihin raporteihin. Dimetyylifumaraattile-raskausrekisteriin oli dokumentoitu prospektiivisesti kerätyt 289 raskauden lopputulokset MS-potilailta, jotka olivat altistuneet dimetyylifumaraatille. Dimetyylifumaraattialtistuksen keston mediaani oli 4,6 raskausviikkoa, ja kuudennen raskausviikon jälkeinen altistus oli vähäistä (44 raskautta). Näin varhaisessa vaiheessa raskautta tapahtuvalla dimetyylifumaraattialtistuksella ei havaittu epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta yleisväestöön verrattuna. Pidempikestoisen tai myöhemmin raskauden aikana tapahtuvan dimetyylifumaraattialtistuksen riskejä ei tunneta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Dimethyl fumarate Hexal-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Tecfidera-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö dimetyylifumaraatti tai senmetaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Dimethyl fumarate Hexal-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Dimetyylifumaraatin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Prekliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että dimetyylifumaraatti lisää hedelmällisyyden heikentymisen riskiä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dimethyl fumarate Hexal -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat punastuminen (35 %) ja maha-suolikanavan oireet (ripuli [14 %], pahoinvointi [12 %], vatsakipu [10 %], ylävatsakipu [10 %]). Punastuminen ja maha-suolikanavan oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista ja maha-suolikanavan oireita esiintyy, näitä oireita saattaa esiintyä ajoittain koko dimetyylifumaraatti-hoidon ajan. Hoidon keskeyttämiseen johtavia yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat punastuminen (3 %) ja maha-suolikanavan oireet (4 %).

Dimetyylifumaraattia-valmistetta on saanut vaiheen 2 ja 3 lumekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 2 513 potilasta enimmillään 12 vuoden ajan. Kokonaisaltistus vastaa 11 318:aa potilasvuotta. Yhteensä 1 169 potilasta on saanut Tecfidera-hoitoa vähintään 5 vuoden ajan, ja 426 potilasta vähintään 10 vuoden ajan. Kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat yhdenmukaisia lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa.

Haittavaikutustaulukko

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

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

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Infektiot	Gastroenteriitti	Yleinen
	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)	Tuntematon
	Vyöruusu	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lymfopenia	Yleinen
	Leukopenia	Yleinen
	Trombositopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaksi	Tuntematon
	Hengenahdistus	Tuntematon
	Hypoksia	Tuntematon
	Hypotensio	Tuntematon
	Angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Polteen tunne	Yleinen
Verisuonisto	Punastuminen	Hyvin yleinen
	Kuumat aallot	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Rinorea	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
	Ruoansulatuskanavan oireet	Yleinen
Maksa ja sappi	ASAT-arvon nousu	Yleinen
	ALAT-arvon nousu	Yleinen
	Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Eryteema	Yleinen
	Alopesia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumotus	Yleinen
Tutkimukset	Ketoaineita virtsassa	Hyvin yleinen
	Albumiinia virtsassa	Yleinen
	Veren valkosolujen määrän väheneminen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Punastuminen

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa punastumisen (34 % dimetyylifumaraatilla vs. 4 % lumehoidolla) ja kuumien aaltojen (7 % dimetyylifumaraatilla vs. 2 % lumehoidolla) ilmaantuvuus oli suurempi dimetyylifumaraattihoidon saaneilla kuin lumehoidon saaneilla potilailla. Punastumista kuvataan yleensä punetumisena tai kuumina aaltoina, mutta se voi käsittää muitakin oireita (esim. lämmön tunne, punoitus, kutina tai polteen tunne). Punastumisoireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista esiintyy, sitä saattaa esiintyä ajoittain koko dimetyylifumaraattihoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista punastumisoireet olivat

vaikusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista kaikkiaan 3 % lopetti hoidon punastumisen takia. Vakavia punastumisoireita, joille voi olla ominaista yleistynyt eryteema, ihottuma ja/tai kutina, havaittiin alle 1 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

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

Maksan toiminta

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

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

Lymfopenia

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

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

Lisäksi kontrolloimattomassa, prospektiivisessä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

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

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

Pitkittänyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraattihoidon yhteydessä, mutta PML:ää esiintyi myös potilailla, joilla oli lievä lymfopenia. Lisäksi suurin osa markkinoille tulon jälkeisistä PML-tapauksista esiintyi > 50 -vuotiailla potilailla.

Vyöruusu (herpes zoster -infektiot)

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

Laboratoriotulosten poikkeavuudet

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

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden 1,25-(OH)2-D-vitamiinipitoisuudet pienenevät suhteessa lumehoitoa saaneisiin (prosentuaalinen mediaanilasku kahden vuoden kohdalla lähtötilanteesta 25 % dimetyylifumaraatilla vs. 15 % lumehoidolla), ja dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden lisäksi kilpirauhashormonipitoisuudet suurenevät suhteessa lumehoitoa saaneisiin (prosentuaalinen mediaanikasvu kahden vuoden kohdalla lähtötilanteesta 29 % dimetyylifumaraatilla vs. 15 % lumehoidolla). Kummankin parametrin keskimääräiset arvot pysyivät viitearvojen puitteissa.

Ohimenevää keskimääräisen eosinofiilimäärän suurenemista havaittiin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat

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

Pediatrisen kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma poikkesi aikuisten lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Siksi kliinisen tutkimusasetelman vaikutusta numeerisiin eroihin haittatapahtumissa pediatrien ja aikuisten potilaiden välillä ei voida poissulkea. Maha-suolikanavan häiriöitä samoin kuin hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöitä sekä päänsärkyä ja kuukautiskipuja raportoitiin haittatapahtumina yleisemmin pediatria potilailla ($\geq 10\%$) kuin aikuisilla potilailla.

Näitä haittatapahtumia raportoitiin pediatria potilailla seuraavina prosenttimäärinä:

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

Suppeassa, avoimessa, 24 viikon pituisessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 13–17-vuotiaita pediatria RRMS-potilaita (120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa hoidon päättymiseen asti; n = 22) ja jota seurasi 96 viikon jatkotutkimus (240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa; n = 20), turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla potilailla oli todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dimetyylifumaraatin yliannostustapauksia on raportoitu. Näissä tapauksissa kuvatut oireet ovat olleet yhteneviä dimetyylifumaraatin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Dimetyylifumaraatin eliminaation tehostamiseen ei ole tunnettuja hoitokeinoja, eikä dimetyylifumaraatille tunneta vastalääkettä. Yliannostustapauksissa suositellaan oirenmukaisen tukihoidon aloittamista kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX07

Vaikutusmekanismi

Dimetyylifumaraatin terapeuttisen vaikutuksen mekanismeja MS-taudissa ei täysin tunneta. Prekliinisten tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että dimetyylifumaraatin farmakodynaamiset vasteet välittyvät ensisijaisesti transkriptiotekijä ”Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2:n” (Nrf2) säätelemän signaalireitin aktivaation kautta. Dimetyylifumaraatin on osoitettu säätelevän Nrf2-riippuvaisia antioksidanttigenejä (kuten NAD(P)H dehydrogenaasi, kinoni 1; [NQO1]).

Farmakodynaamiset vaikutukset

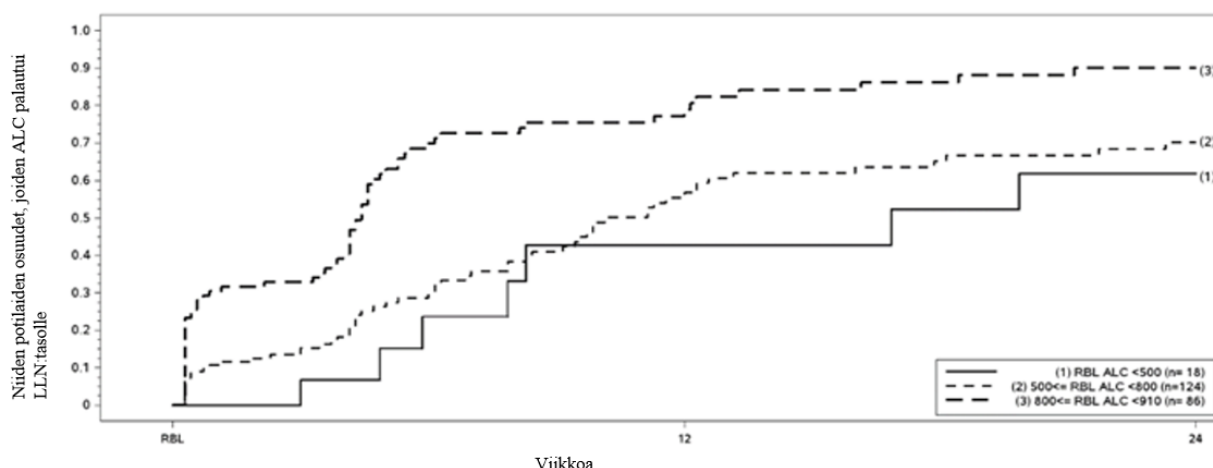
Vaikutukset immuunijärjestelmään

Dimetyylifumaraatilla osoitettiin prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa olevan anti-inflammatorisia ja immuunivastetta muuntavia vaikutuksia. Prekliinisissä malleissa dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti, joka on dimetyylifumaraatin ensisijainen metaboliitti, vähensivät merkittävästi tulehdusreaktiossa tapahtuvaa immuunisolujen aktivaatiota ja sitä seuraavaa proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Kliinisissä tutkimuksissa psoriaasipotilailla dimetyylifumaraatti vaikutti lymfosyyttifenotyyppiin proinflammatorisia sytokiiniprofiileja (T_H1 , T_H17) vaimentaen ja siirtäen tasapainoa kohti anti-inflammatorista (T_H2) vastetta. Dimetyylifumaraatilla todettiin terapeuttista aktiivisuutta useissa inflammatorisissa ja neuroinflammatorisissa vauriomalleissa. Vaiheen III tutkimuksissa MS-potilailla (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen dimetyylifumaraattihoitovuoden aikana keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvosta ja tasaantui sen jälkeen. Näissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattihoiton lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (LLN, $0,9 \times 10^9/L$), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan.

Kuvassa 1 on esitetty niiden potilaiden osuudet, joiden arvioitiin Kaplan–Meierin menetelmällä saavuttavan normaaliarvojen alarajan ilman pitkittynyttä vaikea-asteista lymfopeniaa. Palautumisen lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen hoidon aikana mitattu absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) ennen hoidon lopettamista. Taulukossa 1, taulukossa 2 ja taulukossa 3 on esitetty niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden arvot olivat palautuneet normaaliarvojen alarajaan (absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 0,9 \times 10^9/l$) viikolla 12 ja viikolla 24 ja joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä, keskivaikea tai vaikea lymfopenia, sekä pisteittäiset 95 %:n luottamusvälit. Elosoaolofunktion Kaplan–Meier-estimaattorin keskivirhe on laskettu Greenwoodin kaavalla.

Kuva 1: Kaplan–Meierin menetelmällä arvioidut niiden potilaiden osuudet, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) palautui palautumisen lähtötilanteesta (RBL) normaaliarvojen

alarajaan (LLN) (≥ 910 solua/mm³) ($0,9 \times 10^9/L$)



Riskipotilaiden määrä

RBL: ALC < 500 solua/mm ³	18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 - < 800 solua/mm ³	124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 - < 910 solua/mm ³	86	12	4

Huom.: 500 solua/mm³ = $0,5 \times 10^9/l$, 800 solua/mm³ = $0,8 \times 10^9/l$ ja 910 solua/mm³ = $0,9 \times 10^9/l$.

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

Riskinalaiset potilaat, joilla lievä lymfopenia, lkm ^a	Lähtötilanne N = 86	Viikko 12 N = 12	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyytinmäärä < $0,9 \times 10^9/l$ ja $\geq 0,8 \times 10^9/l$ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

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

Riskinalaiset potilaat, joilla keskivaikea lymfopenia, lkm ^a	Lähtötilanne N = 124	Viikko 12 N = 33	Viikko 24 N = 17
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyytinmäärä < $0,8 \times 10^9/l$ ja $\geq 0,5 \times 10^9/l$ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

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

Riskinalaiset potilaat, joilla vaikea lymfopenia, lkm ^a	Lähtötilanne N = 18	Viikko 12 N = 6	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyytinmäärä < $0,5 \times 10^9/l$ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien

potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Teho (ks. taulukko 4) ja turvallisuus osoitettiin potilailla, joiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat 0–5, joilla oli ilmennyt vähintään yksi relapsi satunnaistamista edeltäneen vuoden aikana tai joilla kuuden satunnaistamista edeltäneen viikon aikana tehty aivojen magneettikuvaus osoitti vähintään yhden gadoliniumilla tehostuvan (Gd+) leesioita. CONFIRM-tutkimus sisälsi arvioitsijan osalta sokkoutetun glatirameeriasetaattivertailuvalmisteryhmän (tutkimushoidon vastetta arvioiva tutkimuslääkäri/tutkija oli sokkoutettu).

DEFINE-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat 39 vuoden ikä, sairauden kesto 7,0 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,0. Lisäksi 16 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 28 %:lla oli ollut vähintään 2 relapsia edellisenä vuonna ja 42 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 36 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 1,4).

CONFIRM-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat 37 vuoden ikä, sairauden kesto 6,0 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,5. Lisäksi 17 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 32 %:lla oli ollut vähintään 2 relapsia edellisenä vuonna ja 30 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 45 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 2,4).

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden päätetapahtumat (DEFINE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma eli relapsin saaneiden potilaiden osuus kahden vuoden hoidon aikana ja CONFIRM-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma eli relapsien vuosittainen määrä [ARR] kahden vuoden hoidon aikana) pienenevät kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna.

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	Dimetyyli-fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Dimetyyli-fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Glatirameeriasetaatti
Kliiniset päätetapahtumat^a					
Potilaiden lukumäärä	408	410	363	359	350
Vuosittainen relapsimäärä (ARR)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	Dime tyyli-fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Dime tyyli-fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Glatirameeri-aseaatti
Relapsin saaneiden osuus	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 12 viikon ajalta)	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 24 viikon ajalta)	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRI-päätte tapahtumat^b					
Potilaiden lukumäärä	165	152	144	147	161
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Leesioiden keskusuhde (95 %:n luottamusväli)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gd-leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden kuluttua	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Kerroinsuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	Dime tyylifumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Dime tyylifumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudessa	Glatirameeri-ase taatti
Uusien T1-hypo-intensiivisten leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Leesioiden keskusuhde (95 %:n luottamusväli)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aKaikki kliinisten päätapahtumien analyysit olivat hoitoaikkeen (intent-to-treat, ITT) mukaisia;

^bMRI-analyysissa käytettiin MRI-kohorttia

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

Avoimeen, kontrolloimattomaan 8 vuoden pituiseen jatkotutkimukseen (ENDORSE) otettiin avaintutkimuksista (DEFINE ja CONFIRM) mukaan 1 736 kriteerit täyttävää aaltomaista (relapsoivaa–remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavaa potilasta. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida dime tyylifumaraatin pitkäaikaista turvallisuutta aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla. Mukaan otetuista 1 736 potilaasta noin puolet (909, 52 %) sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. Potilaista 501 sai kaikissa kolmessa tutkimuksessa yhtäjaksoisesti dime tyylifumaraattihoitoa annoksella 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Potilaista 249 oli saanut DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa lumelääkettä ja sai ENDORSE-tutkimuksessa dime tyylifumaraattihoitoa annoksella 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yhtäjaksoista dime tyylifumaraattihoitoa kahdesti vuorokaudessa saaneet potilaat saivat sitä enimmillään 12 vuoden ajan.

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

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

Teho potilailla, joilla on suuri tautiaktiivisuus

DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa pahenemisvaiheisiin kohdistuvan hoitovaihtelun havaittiin olevan yhdenmukainen niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli suuri tautiaktiivisuus. Sen sijaan vaikutusta aikaan, joka kului toimintakyvyn jatkuvaan heikkenemiseen 3 kuukauden ajan, ei osoitettu

selvästi. Erittäin suuri tautiaktiivisuus määriteltiin tutkimusasetelmassa seuraavasti:

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettu dimetyylifumaraatti käy esteraasien välityksellä läpi nopean presysteemisen hydrolyysin ja muuntuu pääasialliseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, joka on myös aktiivinen. Suun kautta tapahtuneen dimetyylifumaraatin annon jälkeen dimetyylifumaraattia ei ole plasmassa mitattavia määriä. Siksi kaikki dimetyylifumaraattiin liittyvät farmakokineettiset analyysit tehtiin plasman monometyylifumaraattipitoisuuksista. Farmakokineettiset tiedot saatiin MS-potilaista ja terveistä vapaaehtoisista.

Imeytyminen

Monometyylifumaraatin T_{max} on 2–2,5 tuntia. Koska Dimethyl fumarate Hexal ovat enterokapselit sisältävät pieniä tabletteja, joiden päällyste suojaa niitä mahahapolta, imeytyminen alkaa vasta tablettien poistuttua mahalaukusta (yleensä alle tunti). Ruoan kanssa annetun annoksen (240 mg kahdesti vuorokaudessa) jälkeen MS-potilaiden huippupitoisuuden (C_{max}) mediaani oli 1,72 mg/l ja kokonaisaltistus (käyrän alla oleva pinta-ala [AUC]) 8,02 h.mg/l. Kaiken kaikkiaan C_{max} - ja AUC-arvot suurenivat tutkituilla annoksilla (120–360 mg) likimäärin suhteessa annokseen. MS-tautia sairastaville tutkittaville annettiin kaksi 240 mg:n annosta neljän tunnin välein kolme kertaa päivässä toteutettavan hoito-ohjelman mukaisesti. Tämä johti lääkeaineen hyvin vähäiseen kertymiseen

elimistöön, mikä suurensi C_{\max} -arvon mediaania 12 % verrattuna kahdesti vuorokaudessa annettavaan annostukseen (1,72 mg/l kahdesti vuorokaudessa verrattuna 1,93 mg/laan kolme kertaa vuorokaudessa), eikä tällä ollut turvallisuuteen liittyviä vaikutuksia.

Ruoka ei vaikuta dimetyylifumaraattialtistukseen kliinisesti merkitsevästi. Dimetyylifumaraatti on kuitenkin otettava ruoan kanssa, sillä se parantaa siedettävyyttä punastumisen tai maha-suolikanavan häiritäytymien kannalta (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annetun 240 mg dimetyylifumaraattiannoksen jälkeen on 60–90 l. Monometyylifumaraatista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin yleensä 27–40 %.

Biotransformaatio

Dimetyylifumaraatti metaboloituu ihmisissä valtaosin, ja alle 0,1 % annoksesta poistuu muuttumattomana dimetyylifumaraattina virtsaan. Dimetyylifumaraatti metaboloituu aluksi kaikkialla ruoansulatuskanavassa, veressä ja kudoksissa olevien esteraasien välityksellä, ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Metaboloituminen jatkuu edelleen sitruunahappokierrossa ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan. Kerta-annostuskimaksussa, jossa annettiin 240 mg ^{14}C -dimetyylifumaraattia, ihmisen plasmassa esiintyvän pääasiallisen metaboliitin havaittiin olevan glukoosi. Muut verenkierrossa olevat metaboliitit olivat fumaarihappo, sitruunahappo ja monometyylifumaraatti. Fumaarihapon loppupään metabolia tapahtuu sitruunahappokierrossa, jossa hiilidioksidin (CO_2) uloshengitys toimii ensisijaisena poistumisreitinä.

Eliminaatio

Hiilidioksidin (CO_2) uloshengitys on dimetyylifumaraatin ensisijainen poistumisreitti, ja se kattaa 60 % annoksesta. Toissijaisia poistumisreittejä ovat munuaiset (15,5 % annoksesta) ja uloste (0,9 % annoksesta).

Monometyylifumaraatin terminaalinen puoliintumisaika on lyhyt (noin 1 tunti), eikä useimmilla potilailla ole monometyylifumaraattia enää verenkierrossa 24 tunnin kuluttua. Dimetyylifumaraattia tai monometyylifumaraattia ei kerry elimistöön, kun dimetyylifumaraattia annetaan useita annoksia hoito-ohjelman mukaisesti.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Dimetyylifumaraattialtistus suurenee suunnilleen suhteessa annokseen, kun annetaan yksi tai useampi tutkitun suuruisen annos (120–360 mg).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaiset ovat dimetyylifumaraatin toissijainen poistumisreitti, joka kattaa alle 16 % annetusta annoksesta, farmakokinetiikkaa ei tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

Koska dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti metaboloituvat esteraasien välityksellä ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan, farmakokinetiikkaa ei tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jäljempänä olevissa kohdissa ”Toksikologia” ja ”Lisääntymistoksisuus” kuvattuja haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta.

Genotoksiuus

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

Karsinogeenisuus

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

Hiirillä munuaistiehyen karsinooman ilmaantuvuus suureni annoksella 75 mg/kg/vrk, joka vastaa ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaa altistusta (AUC). Rotilla munuaistiehyen karsinooman ja kiveksen välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien ilmaantuvuus suureni annoksella 100 mg/kg/vrk, joka on noin kaksi kertaa ihmiselle suositellun annoksen aiheuttamaa altistusta suurempi. Näiden löydösten merkitystä ihmisille aiheutuvan riskin kannalta ei tunneta.

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

Toksikologia

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

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

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

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Urosrotille suun kautta ennen parittelua ja sen aikana annettu dimetyylifumaraatti (75, 250 ja 375 mg/kg/vrk) ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen suurimmillakaan tutkituilla annoksilla (AUC:n perusteella vähintään kaksi kertaa suurempi kuin suositeltu annos). Naarasrotille suun kautta ennen parittelua ja sen aikana annettu dimetyylifumaraatti (25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) jaannon

jatkaminen 7. tiineyspäivään asti vähensi kiimavaiheiden määrää 14:ää vuorokautta kohden ja suurensi niiden eläinten lukumäärää, joiden kiimojen välinen aika oli pitkittynyt, suurimmalla tutkitulla annoksella (AUC:n perusteella 11 kertaa suurempi kuin suositeltu annos). Nämä muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet hedelmällisyyteen tai elinkykyisten sikiöiden määrään.

Dimetyylifumaraatin osoitettiin läpäisevän rottien ja kaniinien istukkakalvon ja pääsevän sikiön vereen; sikiön ja emon plasman pitoisuuksien suhde oli rotilla 0,48–0,64 ja kaniineilla 0,1. Rotilla ja kaniineilla ei havaittu epämuodostumia millään dimetyylifumaraattiannostuksella.

Dimetyylifumaraatin antaminen suun kautta (annoksina 25, 100 ja 250 mg/kg/vrk) tiineille rotille organogeneesin aikana AUC:n perusteella neljä kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina aiheutti emolle haittavaikutuksia ja 11 kertaa suositeltua annosta suurempina annoksina sikiön pienipainoisuutta ja luutumisen viivästyneisyyttä (jalkapöydät ja takajalan varvasluut). Pienen sikiöpainon ja viivästyneen luutumisen katsottiin johtuvan emoon kohdistuneesta toksisuudesta (alentunut paino ja vähentynyt ravinnon nauttiminen).

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

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

Toksisuus nuorilla eläimillä

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni K30

Krospovidoni (tyyppi A)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Hypromelloosi
Triasetiini
Talkki
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen FCF (E133)

Kapselin painatus (musta muste)

Shellakka
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniakki (E527)
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg kovat enterokapselit

OPA/Al/PVC//Al läpipainopakkaukset tai perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset
Pakkaus koot: 14 tai 14 x 1 kovaa enterokapselia

HDPE purkit, joissa sinetöity PP/HDPE korkki ja silikageeliä sisältävä kuivatusainekanisteri
Pakkaus koot: 100 kovaa enterokapselia

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg kovat enterokapselit

OPA/Al/PVC//Al läpipainopakkaukset tai perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset
Pakkaus koot: 56, 56 x 1, 168, 168 x 1 ja 196 kovaa enterokapselia

HDPE purkit, joissa sinetöity PP/HDPE korkki ja silikageeliä sisältävä kuivatusainekanisteri
Pakkaus koot: 100 kovaa enterokapselia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYNTILUVAN NUMEROT

120 mg: 40756
240 mg: 40757

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.09.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg enterokapslar, hårda
Dimethyl fumarate Hexal 240 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg enterokapslar, hårda
Varje enterokapsel, hård, innehåller 120 mg dimetylfumarat.

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg enterokapslar, hårda
Varje enterokapsel, hård, innehåller 240 mg dimetylfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg hårda enterokapslar
Grön ogenomskinlig kapsellock och vit ogenomskinlig kapselkropp, kapselskal storlek no. 0, längd 21,4 mm, tryckt ”DMF 120” med svart bläck på kapselkropp, innehållande vita till benvita minitablerter.

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg hårda enterokapslar
Grön ogenomskinlig kapsellock och kapselkropp, kapselskal storlek no. 00, längd 23,2 mm, tryckt ”DMF 240” med svart bläck på kapselkropp, innehållande vita till benvita minitablerter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

Dimetylfumarat ska tas med mat (se avsnitt 5.2), då detta kan förbättra tolerabiliteten hos de patienter som kan komma att uppleva biverkningar i form av hudrodnad eller magtarmsbesvär (se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

I kliniska studier av dimetylfumarat deltog endast få patienter som var 55 år och äldre, och studierna innefattade inte tillräckligt många patienter som var 65 år och äldre för att man skulle kunna avgöra om de svarar på ett annorlunda sätt än yngre patienter (se avsnitt 5.2). Med utgångspunkt i den aktiva substansens verkningsätt finns det inga teoretiska skäl till att det skulle behövas några dosjusteringar för äldre.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Med utgångspunkt i kliniska farmakologiska studier behövs det inga dosjusteringar (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med svår njur- eller leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Doseringen är densamma för vuxna och pediatrika patienter från 13 års ålder. Det finns begränsade data för barn i åldern 10-12 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Säkerhet och effekt för Dimethyl fumarate Hexal för barn under 10 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Blodprov/laborrietester

Njurfunktion

Förändringar i resultat av laborrietester 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 6:e till var 12:e månad och när det är kliniskt befogat.

Leverfunktion

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym (≥ 3 gånger övre normalgränsen [*upper limit of normal*, ULN]) och förhöjning av totalbilirubinnivåer ($\geq 2 \times$ 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 aminotransferaser 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 dimetylfumarat kan utveckla lymfopeni (se avsnitt 4.8). Innan behandling med dimetylfumarat inleds ska en kontroll av aktuell fullständig blodstatus, inklusive lymfocyter, utföras. Om det visar sig att lymfocyttallet är lägre än det normala intervallet ska en grundlig bedömning av möjliga orsaker göras innan behandling inleds. Dimetylfumarat har inte studerats på patienter med befintligt låga lymfocyttal, och försiktighet måste därför iaktas när dessa patienter behandlas. Behandling ska inte inledas hos patienter med svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$).

Efter inledd behandling måste kontroll av fullständig blodstatus, inklusive lymfocyter, utföras var tredje månad.

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

- Behandlingen ska sättas ut hos patienter med långvarig svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$) som pågår i mer än 6 månader.
- Hos patienter med konstant måttligt minskade absolutantal lymfocyter $\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$ under mer än 6 månader ska nytta/riskförhållandet för behandlingen med dimetylfumarat omprövas.
- Hos patienter med lymfocyttal 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 underavsnittet om PML nedan).

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

Magnetresonanstomografi (MRT)

Innan behandling med dimetylfumarat inleds ska en MRT-undersökning utförd före behandlingsstarten (vanligtvis inom 3 månader) finnas tillgänglig som referens. Behovet av ytterligare MRT-undersökningar ska bedömas 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 ska 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 användning av dimetylfumarat och andra läkemedel som innehåller fumarater, när patienten har haft lymfopeni (lymfocytal 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:

- dimetylfumaratbehandlingens 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 dimetylfumarat 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 de vid MS-skov. Typiska symtom förknippade med PML varierar, utvecklas under dagar eller veckor och omfattar progressiv svaghet på ena sidan av kroppen eller klumpighet i extremiteterna, synrubbingar samt 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 anti-JCV-antikroppstest utfört på serum inte har studerats hos patienter som behandlas med dimetylfumarat. Det ska också noteras att ett negativt anti-JCV-antikroppstest (vid förekomst av normala lymfocytal) inte utesluter risken för en påföljande JCV-infektion.

Om en patient utvecklar PML ska dimetylfumarat sättas ut permanent.

Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

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

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

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

När patienter byter från ett annat sjukdomsmodifierande läkemedel till dimetylfumarat ska det andra

läkemedlets halveringstid och verkningsätt beaktas för att undvika en additiv immuneffekt samtidigt som risken för reaktivering av MS-sjukdomen minskas. En kontroll av fullständig blodstatus rekommenderas innan dimetylfumarat sätts in samt regelbundet under behandlingen (se avsnittet Blodprov/laboratorietester ovan).

Svår njur- och leverfunktionsnedsättning

Dimetylfumarat har inte studerats hos patienter med svår njur- eller leverfunktionsnedsättning, och därför måste försiktighet iakttas när det gäller dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Svår aktiv magtarmsjukdom

Dimetylfumarat har inte studerats hos patienter med svår aktiv magtarmsjukdom, och därför måste försiktighet iakttas när det gäller dessa patienter.

Hudrodnad (flush)

I kliniska prövningar fick 34 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat hudrodnad. Hos de flesta av dessa patienter var hudrodnaden lindrig eller medelsvår. Data från studier på friska frivilliga tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. En kort behandling med 75 mg acetylsalicylsyra utan enterodragering kan vara fördelaktig för patienter med oacceptabel hudrodnad (se avsnitt 4.5). I två studier på friska frivilliga reducerades förekomsten 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 anafylaktoida reaktioner. Dessa händelser var inte livshotande men ledde till sjukhusinläggning. Förskrivare och patienter bör vara vaksamma på denna risk i händelse av svåra hudrodnadsreaktioner (se avsnitten 4.2, 4.5 och 4.8).

Anafylaktiska reaktioner

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

Infektioner

I placebokontrollerade fas 3-studier var incidensen av infektioner (60 % med dimetylfumarat mot 58 % med placebo) och allvarliga infektioner (2 % med dimetylfumarat mot 2 % med placebo) likartad hos patienter som behandlades med dimetylfumarat respektive placebo. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska man dock, till följd av dimetylfumarats immunmodulerande egenskaper (se avsnitt 5.1), överväga att göra ett uppehåll i behandlingen med dimetylfumarat, och en ny nytta-riskbedömning ska göras före återinsättning av behandlingen. Patienter som får dimetylfumarat ska uppmanas att rapportera infektionssymtom till läkare. Patienter med allvarliga infektioner får inte påbörja behandling med dimetylfumarat förrän infektionen/infektionerna har läkt ut.

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

Herpes zoster-infektioner

Fall av herpes zoster-infektioner har rapporterats vid användning av dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). Majoriteten av fallen var icke allvarliga, men även allvarliga fall, inklusive disseminerad herpes zoster-infektion, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infektion, herpes zoster-meningoencefalit och herpes zoster-meningomyelit, har rapporterats. Dessa biverkningar kan uppträda när som helst under behandlingen. Patienter som behandlas med

dimetylfumarat ska monitoreras för tecken och symtom på *herpes zoster*, särskilt när samtidig lymfocytopeni rapporteras. Om *herpes zoster*-infektion uppkommer ska lämplig behandling ges. Behandlingsuppehåll ska övervägas hos patienter med en allvarlig infektion tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.8).

Behandlingsstart

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

Fanconis syndrom

Fall av Fanconis syndrom har rapporterats med ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumarsyrastrar. Tidig diagnos av Fanconis syndrom och utsättning av behandlingen med dimetylfumarat är viktigt för att förhindra debut av nedsatt njurfunktion och osteomalaci, då syndromet vanligen är reversibelt. De viktigaste tecknen är proteinuri, glukosuri (med normala blodsockernivåer), hyperaminoaciduri och fosfaturi (eventuellt samtidigt med hypofosfatemi). Progression kan omfatta symtom såsom polyuri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. I sällsynta fall kan hypofosfatemisk osteomalaci med icke-lokaliserad bensmärta, förhöjt alkaliskt fosfat i serum och stressfrakturer förekomma. Viktigt att notera är att Fanconis syndrom kan uppträda utan förhöjda kreatininnivåer eller låg glomerulär filtrationshastighet. Om symtomen är otydliga ska Fanconis syndrom övervägas och lämpliga undersökningar genomföras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska behandlingar, immunsuppressiva behandlingar eller kortikosteroidbehandlingar

Dimetylfumarat har inte studerats i kombination med anti-neoplastiska eller immunhämmande läkemedel, och därför måste försiktighet iakttas vid samtidig administrering. I kliniska studier av multipel skleros var den 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 dimetylfumarat. I en klinisk studie som omfattade totalt 71 patienter med RRMS sågs hos patienter som stod på dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen i minst 6 månader (n = 38) eller icke-pegylet interferon i minst 3 månader (n = 33) ett jämförbart immunsvaret (definierat som ≥ 2 -faldig ökning från pre- till post-vaccinationstitern) på tetanustoxid (*recall*-antigen) och konjugerat meningokockpolysackaridvaccin typ C (neoantigen), medan immunsvaret på olika serotyper av ett 23-valent konjugerat 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 patienter i båda behandlingsgrupperna. Små numeriska skillnader i svaret på tetanustoxid 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 dimetylfumarat. Levande vacciner kan medföra en ökad risk för klinisk infektion och ska inte ges till patienter som behandlas med dimetylfumarat såvida inte, i undantagsfall, denna potentiella risk anses uppvägas av risken om individen inte blir vaccinerad.

Övriga fumarsyraderivat

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

Hos människa sker en omfattande metabolisering av dimetylfumarat av esteraser innan det når den systemiska cirkulationen, och vidare metabolism sker via trikarboxylsyrcykeln, utan involvering av cytokrom P450-systemet (CYP-systemet). Inga potentiella risker för läkemedelsinteraktion kunde

identifieras i CYP-inhibitionsstudier och CYP-induktionsstudier *in vitro*, en p-glykoproteinstudie eller studier av proteinbindningen av dimetylfumarat och monometylfumarat (den primära metaboliten av dimetylfumarat).

Effekter av andra substanser på dimetylfumarat

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

Belägg från studier på friska frivilliga tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. I två studier på friska frivilliga förändrades inte den farmakokinetiska profilen för dimetylfumarat efter administrering av 325 mg (eller motsvarande) acetylsalicylsyra utan enterodragering 30 minuter före dimetylfumarat, med dosering under 4 dagar respektive i 4 veckor. Potentiella risker förknippade med acetylsalicylsyrabehandling ska övervägas före samtidig administrering av dimetylfumarat till patienter med RRMS. Långvarig (> 4 veckor) kontinuerlig användning av acetylsalicylsyra har inte studerats (se avsnitten 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 dimetylfumarat (se avsnitt 4.4, Blodprov/laboratorietester).

Konsumtion av måttliga mängder alkohol förändrade inte exponeringen för dimetylfumarat och förknippades inte med någon ökning av biverkningar. Konsumtion av stora mängder starka alkoholhaltiga drycker (innehållande mer än 30 volymprocent alkohol) ska undvikas en timme innan och efter intag av dimetylfumarat, eftersom alkohol kan leda till ökad frekvens av gastrointestinala biverkningar.

Effekter av dimetylfumarat på andra substanser

CYP-induktionsstudier *in vitro* visade inte någon interaktion mellan dimetylfumarat och orala preventivmedel. Samtidig administrering av dimetylfumarat och ett kombinerat oralt preventivmedel (norgestimat och etinylestradiol) i en studie *in vivo* framkallade ingen relevant förändring i exponeringen för det orala preventivmedlet. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestogener, men någon effekt av dimetylfumarat på exponeringen för dessa förväntas inte.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter) som baserar sig på ett graviditetsregister och spontana rapporter efter marknadsintroduktion. I dimetylfumarat-graviditetsregistret har 289 prospektivt insamlade graviditetersutfall 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 inte på varken missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet jämfört med den allmänna populationen. Risken vid längre exponering för dimetylfumarat eller exponering i senare stadier av graviditeten är inte känd.

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

Amning

Det är okänt om dimetylfumarat/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 Dimethyl fumarate Hexal efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av dimetylfumarat på fertiliteten hos människa. Data från pre-kliniska studier tyder inte på att dimetylfumarat skulle kunna associeras med en ökad risk för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dimethyl fumarate Hexal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är hudrodnad (35 %) och magtarmsbesvär (d.v.s. diarré (14 %), illamående (12 %), buksmärta (10 %), smärta i övre delen av buken (10 %)). Hudrodnad och magtarmsbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden). Hos patienter som får hudrodnad och magtarmsbesvär kan dessa symtom fortsätta att uppkomma då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De vanligaste rapporterade biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott är hudrodnad (3 %) och magtarmsbesvär (4 %).

I placebokontrollerade och okontrollerade kliniska fas 2- och 3-studier har totalt 2 513 patienter fått dimetylfumarat i upp till 12 års tid. Den totala exponeringen motsvarade 11 318 patientår. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- 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
	Dyspne	Ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
	Hypoxi	Ingen känd frekvens
	Hypotoni	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Brännande känsla	Vanliga
Blodkärl	Hudrodnad (flush)	Mycket vanliga
	Värmevallningar	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Rinorré	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Magtarmbesvär	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Förhöjning av alaninaminotransferas	Vanliga
	Läkemedelsinducerad leverskada	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Erytem	Vanliga
	Alopeci	Vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värme-känsla	Vanliga
Undersökningar	Ketoner uppmätta i urinen	Mycket vanliga
	Albumin i urinen	Vanliga
	Minskad antal vita blodkroppar	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudrodnad (flush)

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

Biverkningar i mag-tarmkanalen

Incidensen av magtarmbesvär (t.ex. diarré [14 % mot 10 %], illamående [12 % mot 9 %], smärta i övre delen av buken [10 % mot 6 %], buksmärta [9 % mot 4 %], kräkning [8 % mot 5 %] och dyspepsi [5 % mot 3 %]) ökade hos patienter som fick dimetylfumarat jämfört med placebo. Magtarmbesvär tenderar att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden). Hos patienter som får magtarmbesvär kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De flesta av patienterna hade magtarmbesvär av lindrig eller medelsvår svårighetsgrad. Fyra procent (4 %) av patienterna som behandlades med dimetylfumarat avbröt behandlingen på grund av biverkningar i mag-tarmkanalen. Incidensen av allvarliga magtarmbesvär, 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 av levertransaminaser värden som var < 3 gånger ULN. Den ökade incidensen av förhöjda levertransaminaser hos patienter som behandlades med dimetylfumarat jämfört med placebo sågs främst under de första 6 månaderna av behandlingen. Förhöjningar av ALAT på ≥ 3 gånger ULN sågs hos 5 % av patienterna som behandlades med placebo och 6 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat, och förhöjningar av ASAT på ≥ 3 gånger ULN sågs hos 2 % av patienterna som behandlades med placebo och 2 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Behandlingsavbrotten på grund av förhöjda levertransaminaser var < 1 % och likartade hos patienter som behandlades med dimetylfumarat respektive placebo. Förhöjningar av transaminaser på ≥ 3 gånger ULN med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin på > 2 gånger ULN observerades inte i placebokontrollerade studier.

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

Lymfopeni

I de placebokontrollerade studierna hade de flesta patienter (> 98 %) normala lymfocytantal innan behandlingen inleddes. Vid behandling med dimetylfumarat minskade de genomsnittliga lymfocyt-talen under det första året med en påföljande plåtå. I genomsnitt sjönk lymfocyt-talen med cirka 30 % av värdet vid behandlingens början. Medel- och medianvärden för lymfocyt-talen höll sig inom normala gränser. Lymfocyt-tal på $< 0,5 \times 10^9/l$ observerades hos < 1 % av patienterna som fick placebo och 6 % av patienterna som fick dimetylfumarat. Ett lymfocyt-tal 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 (lymfocyt-tal $\geq 0,8 \times 10^9/l$ till $< 0,91 \times 10^9/l$) observerades hos 28 % av patienterna, måttlig lymfopeni (lymfocyt-tal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$) som varade i minst sex månader observerades hos 11 % av patienterna och svår lymfopeni (lymfocyt-tal $< 0,5 \times 10^9/l$) som varade i minst sex månader observerades hos 2 % av patienterna. I gruppen med svår lymfopeni förblev de flesta lymfocyt-talen $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 lymfocyt-tal som låg under 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 PML, har rapporterats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.4). PML kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning. I en av de kliniska prövningarna utvecklade 1 patient som tog dimetylfumarat PML vid långvarig svår lymfopeni (lymfocyt-tal mestadels $< 0,5 \times 10^9/l$ i 3,5 år), med dödlig utgång. Efter marknadsintroduktion har PML också förekommit i närvaro av måttlig och mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/l$ till < LLN, såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde).

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

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

Herpes zoster

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

Avvikelser i laboratorietestresultat

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

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

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

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

- Huvudvärk rapporterades hos 28 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 36 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a.
- Gastrointestinala besvär rapporterades hos 74 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat jämfört med 31 % av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. Av dessa var buksmärtor och kräkningar de vanligaste biverkningarna av dimetylfumarat.
- Biverkningar i andningsvägar, 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 veckor lång, öppen, okontrollerad studie på pediatrika patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år (120 mg två gånger dagligen i 7 dagar följt av 240 mg två gånger dagligen under resten av

behandlingen, n = 22), följd av en förlängningsstudie i 96 veckor (240 mg två gånger dagligen; n = 20), verkade säkerhetsprofilen vara likartad den som observerats hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med dimetylfumarat har rapporterats. Symtomen som beskrivs i dessa fall var förenliga med den kända säkerhetsprofilen för dimetylfumarat. 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 symptomatisk understödande behandling sätts in så som är kliniskt motiverat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den mekanism genom vilken dimetylfumarat utövar de terapeutiska effekterna vid multipel skleros är ännu inte helt klarlagd. Prekliniska studier indikerar att farmakodynamiska svar på dimetylfumarat främst verkar förmedlas via aktivering av en signalväg som regleras av transkriptionsfaktorn "Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2" (Nrf2). Det har visats att dimetylfumarat uppreglerar Nrf2-beroende antioxidantgener hos patienter (t.ex. NAD(P)H-dehydrogenas, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodynamisk effekt

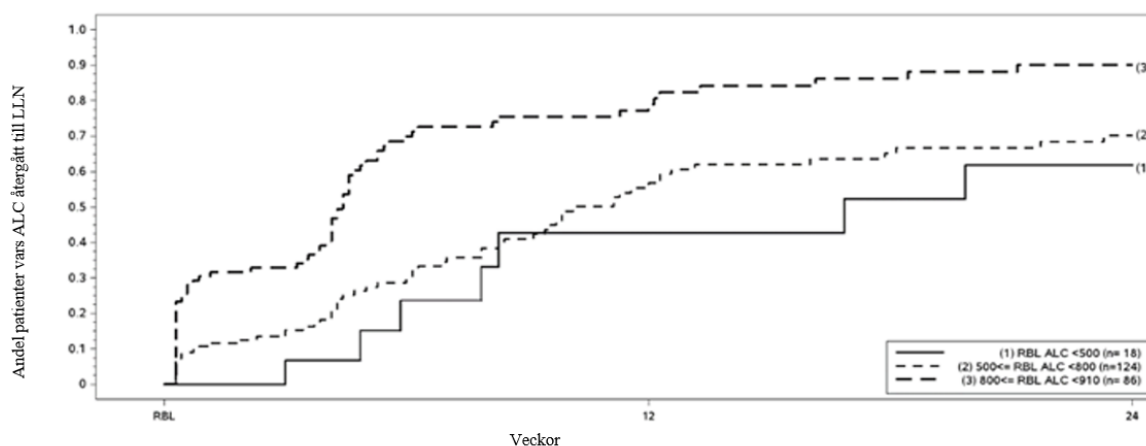
Effekter på immunsystemet

I prekliniska och kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat, den huvudsakliga metaboliten av dimetylfumarat, minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli i prekliniska modeller. I kliniska studier med psoriasispatienter påverkade dimetylfumarat lymfocytfenotyper via en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (T_H1 , T_H17) och utövade påverkan gentemot antiinflammatorisk produktion (T_H2). Dimetylfumarat påvisade terapeutisk aktivitet i multipla modeller av inflammatorisk och neuroinflammatorisk skada. I fas III-studier på MS-patienter (DEFINE, CONFIRM och ENDORSE) minskade de genomsnittliga lymfocytalen vid behandling med dimetylfumarat med i genomsnitt cirka 30 % av deras värde vid utgångsläget under det första året, med en påföljande platå. I dessa studier monitorerades patienter som avbröt behandlingen med dimetylfumarat med lymfocytantal under den nedre normalgränsen (LLN, $0,9 \times 10^9/L$) avseende återhämtning av lymfocytalen till LLN.

Figur 1 visar andelen patienter som beräknades nå LLN baserat på Kaplan-Meier-metoden utan långvarig svår lymfopeni. Baslinjevärdet för återhämtning (RBL, *recovery baseline*) definierades som senaste ALC under behandling innan behandlingen sattes ut. Beräknad andel av patienter vars värden återgått till LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) vecka 12 och vecka 24, som hade mild, måttlig eller svår

lymfopeni vid RBL, redovisas i tabell 1, tabell 2 och tabell 3 med 95 % punktvisa konfidensintervall. Standardfelet för Kaplan-Meier-estimatoren för överlevnadsfunktion har beräknats med Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter med återhämtning till ≥ 910 celler/mm³ ($0,9 \times 10^9/L$) LLN från baslinjevärdet för återhämtning (RBL)



Antal patienter i riskzonen

RBL: ALC < 500 celler/mm ³	18	6	4
RBL: ALC \geq 500 till < 800 celler/mm ³	124	33	17
RBL: ALC \geq 800 till < 910 celler/mm ³	86	12	4

Observera: 500 celler/mm³, 800 celler/mm³ och 910 celler/mm³ motsvarar $0,5 \times 10^9/L$, $0,8 \times 10^9/L$ respektive $0,9 \times 10^9/L$.

Tabell 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, mild lymfopeni vid baslinjevärdet 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 $< 0,9 \times 10^9/L$ och $\geq 0,8 \times 10^9/L$ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 2: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, måttlig lymfopeni vid baslinjevärdet 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 $< 0,8 \times 10^9/L$ och $\geq 0,5 \times 10^9/L$ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 3: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, svår lymfopeni vid

baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med svår lymfopeni ^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 <0,5 × 10⁹/L vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekt (se tabell 4) och säkerhet påvisades hos patienter med 0–5 EDSS-poäng (*Expanded Disability Status Scale*), som hade haft minst ett skov under året före randomiseringen eller som under de 6 veckor som föregick randomiseringen hade genomgått en hjärnundersökning med MRT som visade att det fanns minst en gadoliniumförstärkt (Gd+) lesion. CONFIRM-studien innehöll ett ”rater-blinded” (d.v.s. den studieläkare/prövare som bedömde svaret på studiebehandlingen var blindad) jämförelseläkemedel i form av glatiramacetat.

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

I CONFIRM hade patienterna följande medianvärden för egenskaper vid utgångsläget: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna EDSS-poäng på > 3,5, 32 % hade ≥ 2 skov under det föregående året och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 45 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+-lesioner vid utgångsläget (medelantal Gd+-lesioner 2,4).

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg två gångar dagligen	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg två gångar dagligen	Glatira- meracetat
Kliniska resultatmätt^a					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig skovfrekvens (ARR)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Frekvenskvot (<i>rate ratio</i>) (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**
Riskkvot (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg två gångar dagligen	Placebo	Dimetyl- fumarat 240 mg två gångar dagligen	Glatira- merace tat
Andel med 12-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskkvot (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (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 [#]
Riskkvot (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (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 förstörade T2-lesioner 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 lesion (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)**
Odds kvot (<i>Odds Ratio</i> , OR) (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Medelantal (median) nya T1-hypointensiva lesioner 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 lesion (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlla analyser av kliniska resultatmått var *intent-to-treat*; ^bMRT-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 fick fortsatt behandling med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen i alla tre studierna, och 249 patienter som tidigare behandlats med placebo i DEFINE- och CONFIRM-studierna fick 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE-studien. Patienter som fortsatte med behandling två gånger dagligen behandlades i upp till 12 år.

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

I ENDORSE-studien hade majoriteten av patienterna (> 75 %) ingen bekräftad försämring av funktionsförmågan (mätt som 6 månaders ihållande försämring av funktionsförmågan). Sammanslagna

resultat från de tre studierna visade att patienter som behandlades med dimetylfumarat hade enhetliga och låga frekvenser av bekräftad försämring av funktionsförmågan, med en liten ökning av genomsnittliga EDSS-poäng i ENDORSE. MRT-analyser (fram till år 6, omfattande 752 patienter som tidigare ingått i MRT-kohorten i DEFINE- och CONFIRM-studierna) visade att majoriteten av patienterna (cirka 90 %) inte hade några Gd-laddande lesioner. Under de 6 åren kvarstod årligt justerat genomsnittligt antal nya eller nyligen 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 subgrupp patienter med hög sjukdomsaktivitet, medan effekten på tid fram till 3-månaders fortgående förvärrad funktionsnedsättning inte klart kunde fastställas. 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-förstärkta 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, som har haft minst ett skov under det föregående året under pågående behandling och minst nio T2-hyperintensiva lesioner vid kranial MRT eller minst en Gd-förstärkt 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

Säkerhet och effekt för dimetylfumarat vid pediatrik RRMS har utvärderats i en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad (interferon beta-1a) studie med parallella grupper på patienter i åldern 10 till yngre än 18 år med RRMS. 150 patienter randomiserades till dimetylfumarat (240 mg två gånger dagligen peroralt) eller interferon beta-1a (30 µg i.m. en gång per vecka) i 96 veckor. Primärt effektmått var andelen studiedeltagare utan nya eller nyligen förstorade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Det viktigaste sekundära effektmåttet var antalet nya eller nyligen förstorade T2-hyperintensiva lesioner på hjärn-MRT vecka 96. Beskrivande statistik presenteras eftersom ingen bekräftande hypotes planerats för det primära effektmåttet.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat dimetylfumarat genomgår snabb presystemisk hydrolys via esteraser och omvandlas till dess primära metabolit, monometylfumarat, som också är aktiv. Dimetylfumarat kan inte kvantifieras i plasma efter oral administrering av dimetylfumarat. Därför utfördes alla farmakokinetiska analyser som var relaterade till dimetylfumarat med koncentrationer av plasma-monometylfumarat. Farmakokinetiska data erhöles från patienter med multipel skleros och friska frivilliga.

Absorption

T_{max} för monometylfumarat är 2–2,5 timmar. Eftersom Dimethyl fumarate Hexal hårda enterokapslar innehåller minitabletter, som skyddas av enterobeläggning sker ingen absorption förrän de lämnar magsäcken (i allmänhet efter mindre än 1 timme). Efter det att en dos om 240 mg två gånger dagligen administrerats i samband med mat var medianmaxvärdet (C_{max}) 1,72 mg/l, och den totala exponeringen (arean under kurvan [AUC]) var 8,02 h.mg/l hos patienter med MS. Totalt ökade C_{max} och AUC

ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (120 mg–360 mg). Patienter med MS gavs 2 doser om 240 mg med 4 timmars mellanrum som en del av en regim med dosering 3 gånger per dag. Detta ledde till en minimal ackumulering av exponering, vilket gav en ökning av median- C_{\max} på 12 % jämfört med doseringen 2 gånger dagligen (1,72 mg/l för 2 gånger dagligen jämfört med 1,93 mg/l för 3 gånger dagligen) utan säkerhetspåverkan.

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av dimetylfumarat. Dimetylfumarat ska dock tas med mat på grund av förbättrad tolerabilitet vad gäller biverkningar i form av hudrodnad eller magtarmsbesvär (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

Hos människa sker en omfattande metabolisering av dimetylfumarat, och mindre än 0,1 % av dosen utsöndras som oförändrat dimetylfumarat i urin. Det metaboliseras initialt av esteraser, vilka förekommer allmänt i magtarmkanalen, blod och vävnader, innan det når den systemiska cirkulationen. Vidare metabolism sker via trikarboxylsyrcykeln, utan involvering av cytokrom P450-systemet (CYP-systemet). I en engångsdosstudie av 240 mg ^{14}C -dimetylfumarat identifierades glukos som den predomanta metaboliten i human plasma. Övriga cirkulerande metaboliter innefattade fumarsyra, citronsyra och monometylfumarat. Nedströmsmetabolismen av fumarsyra sker via trikarboxylsyrcykeln, med utandning av CO_2 som den primära elimineringsvägen.

Eliminering

Utandning av CO_2 är den huvudsakliga elimineringsvägen för dimetylfumarat och står för 60 % av dosen. Renal och fekal eliminering är sekundära elimineringsvägar och står för 15,5 % respektive 0,9 % av dosen.

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

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

Kön och ålder hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för dimetylfumarat.

Farmakokinetiken för patienter i åldern 65 år och äldre har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för 240 mg dimetylfumarat 2 gånger dagligen utvärderades i en liten, öppen, okontrollerad studie på patienter med RRMS i åldern 13–17 år ($n = 21$). Farmakokinetiken för

dimetylfumarat hos dessa unga patienter 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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningarna som beskrivs i avsnitten ”Toxikologi” och ”Reproduktionstoxicitet” nedan observerades inte i kliniska studier men sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med kliniska exponeringsnivåer.

Genotoxicitet

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

Karcinogenes

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

Hos möss ökade incidensen av karcinom i njurtubuli vid 75 mg/kg/dag, vid en exponering (AUC) som motsvarade den rekommenderade dosen till människa. Hos råttor ökade incidensen av karcinom 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 relevans dessa fynd har för risken för människa.

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

Toxikologi

Icke-kliniska studier på gnagare, kaniner och apor utfördes med en dimetylfumaratsuspension (dimetylfumarat i 0,8 % hydroxypropylmetylcellulosa) som administrerades genom 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 (tvåårig studie). Hos hundar som fick dagliga orala doser av dimetylfumarat i 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 av dimetylfumarat i 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 relevans 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 (baserat på AUC). Det är okänt vilken relevans dessa fynd har för människa.

Fynd i förmagen hos möss och råttor bestod av skivepitelshyperplasi och hyperkeratos, inflammation samt skivepitelcellspapillom och -karcinom i studier som pågick i 3 månader eller längre. Förmagen hos möss och råttor saknar motsvarighet hos människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Oral administrering av dimetylfumarat till hanråttor (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 baserat på AUC). Oral administrering av dimetylfumarat till honråttor (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 baserat på AUC). 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 i orala doser om 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 baserat på AUC, och låg fostervikt samt försenad benbildning (metatarsaler och bakbensfalanger) vid 11 gånger den rekommenderade dosen baserat på AUC. Den lägre fostervikten och den försenade benbildningen ansågs vara sekundära till toxicitet hos modern (lägre kroppsvikt och minskat födointag).

Oral administrering av dimetylfumarat (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 baserat på AUC.

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

Toxicitet hos unga djur

Två toxicitetsstudier på juvenila råttor som fick daglig peroral administrering av dimetylfumarat från dag 28 postnatalet (PND 28) till och med PND 90–93 (motsvarande cirka 3 år och äldre hos människa) visade på liknande målorganstoxiciteter 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 bendensitometri observerades också hos juvenila råttor efter peroral administrering av diroximelfumarat, en annan fumarester som metaboliseras till samma aktiva metabolit, monometylfumarat, *in vivo*. NOAEL för densitometriförändringarna hos juvenila råttor är cirka 1,5 gånger sannolikt AUC vid rekommenderad pediatrik dos. Ett samband mellan skelett-påverkan och lägre kroppsvikt är möjligt, men en direkt effekt kan inte uteslutas. Skelettfyndnen är av begränsad relevans för vuxna patienter. Relevansen för pediatrika patienter är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Cellulosa, mikrokristallin

Povidone K30

Krospovidon (typ A)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Hypromellos

Triacetin

Talk

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Titandioxid (E171)

Trietylcitrat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Briljantblått FCF (E133)

Kapseltryck (svart bläck)

Shellack

Propylenglykol (E1520)

Ammoniak (E527)

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dimethyl fumarate Hexal 120 mg hårda enterokapslar

OPA/AL/PVC//Al blister eller perforerad endosblister

Förpackningsstorlekar: 14 eller 14 x 1 hårda enterokapslar.

HDPE burkar med PP/HDPE skruvkork förseglad med silikagel torkmedel i behållare.

Förpackningsstorlek: 100 hårda enterokapslar.

Dimethyl fumarate Hexal 240 mg hårda enterokapslar

OPA/AL/PVC//Al blister eller perforerad endosblister

Förpackningsstorlekar: 56, 56 x 1, 168, 168 x 1 och 196 hårda enterokapslar.

HDPE burkar med PP/HDPE skruvkork förseglad med silikagel torkmedel i behållare.

Förpackningsstorlek: 100 hårda enterokapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

120 mg: 40756

240 mg: 40757

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.09.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.07.2024