

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 174,2 mg тегомилфумарат (tegomil fumarate).

(174 mg тегомилфумарат съответства на 120 mg диметилфумарат)

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 348,4 mg тегомилфумарат (tegomil fumarate).

(348 mg тегомилфумарат съответства на 240 mg диметилфумарат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Светлосиньо-бели стомашно-устойчиви твърди желатинови капсули размер 0, с приблизителна дължина около 21 mm, с отпечатан върху тялото бял надпис „174“, съдържащи бледожълти минитаблетки.

348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Светлосини стомашно-устойчиви твърди желатинови капсули размер 00, с приблизителна дължина около 24 mm, с отпечатан върху тялото бял надпис „348“, съдържащи бледожълти минитаблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

RIULVY е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 13 и повече години с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Началната доза е 174 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата трябва да се увеличи до препоръчителната поддържаща доза 348 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Ако пациентът пропусне една доза, не трябва да приема двойна доза. Пациентът може да приеме пропуснатата доза, само ако между дозите са минали 4 часа. В противен случай пациентът трябва да изчака до следващата доза по график.

Временно намаляване на дозата до 174 mg два пъти дневно може да намали появата на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции. В рамките на 1 месец трябва да се възобнови приемът на препоръчителната поддържаща доза 348 mg два пъти дневно.

Тегомилфумарат трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2). При пациентите, които може да имат зачервяване или стомашно-чревни нежелани реакции, приемът на тегомилфумарат с храна може да подобри поносимостта (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания на тегомилфумарат са проведени с ограничена експозиция при пациенти на възраст 55 и повече години и не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят по различен начин, в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). На базата на механизма на действие на активното вещество, няма теоретични основания за каквото и да било изискване за корекции на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Тегомилфумарат не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. На базата на клиникофармакологични проучвания корекции на дозата не са необходими (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежко бъбречно или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 13 и повече години. Наличните към момента данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 13 години не са установени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулата трябва да се поглъща цяла. Капсулата или съдържанието ѝ не трябва да се чупи, разделя, разтваря, смуче или дъвче, тъй като ентérosолвентното покритие на минитаблетките предотвратява дразнещи ефекти върху стомашно-чревния тракт.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Подозирана или потвърдена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

След перорално приложение тегомилфумарат и диметилфумарат се метаболизират до монометилфумарат (вж. точка 5.2). Очаква се рисковете, свързани с тегомилфумарат, да бъдат сходни със съобщаваните при диметилфумарат, въпреки че не всички по-долу изброени рискове са наблюдавани конкретно при тегомилфумарат.

Кръвни/лабораторни тестове

Бъбречна функция

Промени в резултатите от бъбречните лабораторни тестове са наблюдавани в клинични проучвания при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). Клиничните последиствия от тези промени са неизвестни. Оценка на бъбречната функция (напр. креатинин, уреен азот в кръвта и изследване на урината) се препоръчва преди започване на лечението, след 3 и 6 месеца лечение, на всеки 6 до 12 месеца след това и както е клинично показано.

Чернодробна функция

В резултат от лечението с диметилфумарат може да възникне лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, включващо повишение на чернодробните ензими (≥ 3 пъти горната граница на нормата (ГГН)) и увеличение на нивата на общия билирубин (≥ 2 ГГН). Времето до настъпването може да бъде в рамките на дни, няколко седмици или по-дълъг период. След спиране на лечението се наблюдава отшумяване на нежеланите реакции. Оценка на серумните аминотрансферази (напр. аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST)) и нивата на общия билирубин се препоръчва преди започване на лечението и по време на лечението, както е клинично показано.

Лимфоцити

Пациентите, лекувани с тегомилфумарат, могат да развият лимфопения (вж. точка 4.8). Данни от актуална пълна кръвна картина, включително за лимфоцитите, трябва да се получат преди започване на лечението.

Ако се установи, че броят на лимфоцитите е под нормалния диапазон преди започване на лечението, трябва да се направи щателна оценка на възможните причини. Тегомилфумарат не е проучван при пациенти с предшестващи ниски стойности на броя на лимфоцитите и при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание. При пациенти с тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$) не трябва да се започва лечение с тегомилфумарат.

След започване на терапията изследвания на пълната кръвна картина, включително на лимфоцитите, трябва да се провеждат на всеки 3 месеца.

При пациенти с лимфопения се препоръчва да се подхожда с повишено внимание поради повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), както следва:

- Лечението трябва да се спре при пациенти с продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на повече от 6 месеца:
- При пациенти с продължително умерено намаляване на абсолютния брой на лимфоцитите $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$ в продължение на повече от 6 месеца съотношението полза/риск от лечението трябва да се преоцени.
- При пациенти с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория, се препоръчва редовно проследяване на абсолютния брой на лимфоцитите. Трябва да се вземат предвид допълнителните фактори, които могат в още по-голяма степен да повишат индивидуалния риск от ПМЛ (вж. подраздела за ПМЛ по-долу).

Броят на лимфоцитите трябва да се проследява до оздравяването (вж. точка 5.1). След оздравяването и при липса на алтернативни варианти за лечение решенията дали да се започне отново тегомилфумарат или не след спиране на лечението трябва да се основават на клиничната преценка.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Преди започване на лечението трябва да е налице изходно ЯМР изображение (обикновено получено в рамките на 3-те предходни месеца) за справка. Необходимостта от допълнително ЯМР сканиране трябва да се преценява съгласно националните и местните препоръки. ЯМР изследвания може да се обсъждат като част от повишената бдителност при пациенти, за които се смята, че са изложени на повишен риск от ПМЛ. В случай на клинично съмнение за ПМЛ незабавно трябва да се проведе ЯМР изследване за диагностични цели.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщава се за ПМЛ при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). ПМЛ е опортюнистична инфекция, причинявана от вируса на John-Cunningham (JCV), която може да доведе до летален изход или до тежка инвалидност.

Случаи на ПМЛ са възниквали по време на лечение с диметилфумарат и други лекарствени продукти, съдържащи фумарати, при наличие на лимфопения (брой на лимфоцитите под ДГН). Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда увеличава риска от възникване на ПМЛ по време на лечение с диметилфумарат, но при пациенти с лека лимфопения рискът не може да бъде изключен.

Допълнителните фактори, които може да допринесат за повишаване на риска от развитие на ПМЛ при наличие на лимфопения, са:

- продължителност на лечението с тегомилфумарат. Случаи на ПМЛ са настъпвали след приблизително 1 до 5 години лечение, макар точната връзка с продължителността на лечението да не е известна.
- значително намаляване на броя CD4⁺ и особено CD8⁺ Т-клетки, които са важни за имунната защита (вж. точка 4.8), и
- предходна имunosупресивна или имуномодулаторна терапия (вж. по-долу).

Лекарите трябва да направят оценка на пациентите си, за да установят дали симптомите са показателни за неврологична дисфункция и, ако е така, дали тези симптоми са типични за МС или е възможно да се дължат на ПМЛ.

При първите признаци или симптоми, предполагащи ПМЛ, тегомилфумарат трябва да се спре и да се извършат съответните диагностични оценки, включително определяне на ДНК на JCV в цереброспиналната течност (ЦСТ) чрез метода за количествено определяне, полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR). Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват тези на пристъп на МС. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и промени на личността. Лекарите трябва да бъдат особено наблюдателни за появата на симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може да не забележи. Освен това пациентите трябва да бъдат съветвани да информират своя партньор или лицата, които се грижат за тях, за лечението си, тъй като те могат да забележат симптоми, за които пациентът не си дава сметка.

ПМЛ може да възникне само при наличие на JCV инфекция. Трябва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху точността на серумния тест за анти-JCV антитела не е проучено при пациенти, лекувани с диметилфумарат. Необходимо е също така да се отбележи, че наличието на отрицателен тест за анти-JCV антитела (при наличие на нормален брой лимфоцити) не изключва възможността за последващо развитие на JCV инфекция.

Ако пациентът развие ПМЛ, лечението с тегомилфумарат трябва да бъде окончателно прекратено.

Предходно лечение с имunosупресори или имуномодулатори

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на тегомилфумарат при преминаване на пациенти от други модифициращи заболяването терапии. Възможно е предходна имunosупресивна терапия да допринесе за развитието на ПМЛ при лекувани с тегомилфумарат пациенти.

Случаи на ПМЛ са наблюдавани при пациенти, лекувани преди това с натализумаб, за който ПМЛ е установен риск. Лекарите трябва да са наясно, че при случаите на ПМЛ, възникнали след скорошно спиране на натализумаб, може да няма лимфопения.

Освен това повечето потвърдени случаи на ПМЛ при лечение с диметилфумарат са възникнали при пациенти с предходно имуномодулиращо лечение.

При преминаване на пациенти от друга модифицираща заболяването терапия на тегомилфумарат полуживотът и механизмът на действие на тази друга терапия трябва да се обсъдят с цел да се избегне адитивен имуноен ефект, като същевременно се намали рискът от повторно активиране на МС. Изследвания на пълната кръвна картина се препоръчват преди започване на лечение с тегомилфумарат и периодично в хода на лечението (вж. „Кръвни/лабораторни тестове” по-горе).

Тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане

Тегомилфумарат не е бил изследван при пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане. Поради това трябва да се внимава, когато се обмисля лечение при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Тежко активно стомашно-чревно заболяване

Тегомилфумарат не е бил изследван при пациенти с тежко активно стомашно-чревно заболяване. Поради това трябва да се подхожда с внимание към тези пациенти.

Зачервяване

При клинични проучвания 34% от лекуваните с диметилфумарат пациенти имат зачервяване. При по-голямата част от пациентите със зачервяване то е леко или умерено по тежест. Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландини. Един кратък курс на лечение със 75 mg ацетилсалицилова киселина без ентérosолвентно покритие може да бъде полезен при пациенти, които страдат от непоносимо зачервяване (вж. точка 4.5). В две проучвания при здрави доброволци намалява появата и тежестта на зачервяването в периода на приложението.

При клинични проучвания 3 от общо 2560 лекувани с диметилфумарат пациенти изпитват сериозни симптоми на зачервяване, които вероятно представляват реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции. Тези нежелани реакции не са животозастрашаващи, но водят до хоспитализация. Предписващите лекари и пациентите трябва да внимават за тази възможност в случай на тежки реакции на зачервяване (вж. точки 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактични реакции

След приложение на диметилфумарат в условия след пускане на пазара се съобщават случаи на анафилаксия/анафилактична реакция. Симптомите могат да включват диспнея, хипоксия, хипотония, ангиоедем, обрив или уртикария. Механизмът на анафилаксия, индуцирана от диметилфумарат, е неизвестен.

Тези реакции обикновено възникват след първата доза, но може също да възникнат във всеки момент по време на лечението и могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема на тегомилфумарат и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци или симптоми на анафилаксия. Лечението не трябва да се подновява (вж. точка 4.8).

Инфекции

При плацебо-контролирани проучвания фаза 3 с диметилфумарат честотата на инфекциите (60% спрямо 58%) и сериозните инфекции (2% спрямо 2%) е подобна при пациенти, лекувани съответно с диметилфумарат или плацебо.

Въпреки това поради имуномодулиращите свойства на тегомилфумарат (вж. точка 5.1), ако даден пациент развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли спиране на лечението с тегомилфумарат и да се направи повторна оценка на ползите и рисковете, преди да се поднови терапията. Пациентите, получаващи тегомилфумарат, трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за симптоми на инфекции. Пациентите със сериозни инфекции не трябва да започват лечение с тегомилфумарат, докато инфекцията(ите) не отшуми(ят).

Не се наблюдава увеличаване на честотата на сериозните инфекции при пациенти с брой на лимфоцитите $< 0,8 \times 10^9/L$ или $< 0,5 \times 10^9/L$ (вижте точка 4.8). Ако терапията продължи при наличие на умерена до тежка продължителна лимфопения, рискът от опортюнистична инфекция, включително ПМЛ, не може да бъде изключен (вж. точка 4.4, подточката относно ПМЛ).

Херпес зостер инфекции

При употребата на диметилфумарат са възникнали случаи на херпес зостер. Повечето случаи не са сериозни, но са съобщавани и сериозни случаи, включително дисеминиран херпес зостер, херпес зостер офталмикус, херпес зостер отикус, херпес зостер неврологична инфекция, херпес зостер менингоенцефалит и херпес зостер менингомиелит. Тези събития могат да настъпят по всяко време в хода на лечението. Пациентите, които приемат диметилфумарат, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на херпес зостер, особено когато е съобщавана съпътстваща лимфоцитопения. Ако се развие херпес зостер, трябва да бъде приложено подходящото лечение. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти със сериозни инфекции до отшумяване на инфекцията (вж. точка 4.8).

Започване на лечението

Лечението трябва да се започне постепенно, за да се намали появата на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Синдром на Fanconi

Съобщавани са случаи на синдрома на Fanconi с лекарствен продукт, съдържащ диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина. Ранната диагноза на синдрома на Fanconi и прекъсването на лечението с тегомилфумарат са важни за предотвратяване на настъпването на бъбречно увреждане и остеомаляция, тъй като синдромът обикновено е обратим. Най-важните признаци са протеинурия, глюкозурия (с нормални нива на кръвна захар), хипераминоацидурия и фосфатурия (възможно е да е едновременно с хипофосфатемия). Прогресията може да включва симптоми, като например полиурия, полидипсия и слабост в проксималните мускули. В редки случаи може да настъпи хипофосфатемична остеомаляция с нелокализирани болки в костите, повишена алкална фосфатаза в серума и стрес фрактури.

Важно е, че синдромът на Fanconi може да настъпи без повишени нива на креатинин или ниска скорост на гломерулна филтрация. В случай на неясни симптоми трябва да се обмисли синдром на Fanconi и да се извършат подходящи изследвания.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност е качествено сходен при педиатрични в сравнение с възрастни пациенти и следователно предупрежденията и предпазните мерки се отнасят и за педиатрични пациенти. За количествените разлики в профила на безопасност вижте точка 4.8.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на капсула, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластична терапия, терапия с имуносупресори или кортикостероиди

Тегомилфумарат не е проучван в комбинация с антинеопластични или имуносупресивни терапии и следователно при съпътстващо приложение е необходимо повишено внимание. При клинични проучвания на множествена склероза, съпътстващото лечение на пристъпите с кратък курс на интравенозно прилагани кортикостероиди не е свързано с клинично значимо повишаване на честотата на инфекциозни заболявания.

Ваксини

Съпътстващо приложение на неживи ваксини в съответствие с националните имунизационни календари може да се обмисли по време на терапията с тегомилфумарат. В клинично проучване, включващо общо 71 пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, пациентите, приемащи диметилфумарат 240 mg два пъти дневно в продължение на най-малко 6 месеца (n = 38) или непегилиран интерферон в продължение на най-малко 3 месеца (n = 33), постигат сравним имунен отговор (дефиниран като ≥ 2 -кратно увеличение от титъра преди ваксинацията до титъра след ваксинацията) на тетаничен токсид (сенсibiliзиращ антиген) и конюгирана менингококова полизахаридна С ваксина (неоантиген), докато имунният отговор към различните серотипове на неконюгирана 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (независим от Т-клетки антиген) варира и в двете групи на лечение. Положителен имунен отговор, дефиниран като ≥ 4 -кратно увеличение на титъра на антителата към трите ваксини, се постига от по-малко участници и в двете групи на лечение. Констатиран са малки числени различия в отговора към тетаничен токсид и пневмококов полизахарид серотип 3в полза на непегилирания интерферон.

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на атенюираните ваксини при пациенти, приемащи тегомилфумарат. Живите ваксини може да са носители на повишен риск от клинична инфекция и не трябва да се прилагат при пациенти, лекувани с тегомилфумарат, освен ако в изключителни случаи се сметне, че този потенциален риск компенсира риска от непоставяне на ваксина на конкретния пациент.

Други производни на фумаровата киселина

По време на лечение трябва да се избягва едновременното приложение на други производни на фумаровата киселина (локално или системно, напр. диметилфумарат).

При хора диметилфумарат се метаболизира екстензивно от естерази, преди да достигне системното кръвообращение, а допълнителен метаболизъм се осъществява чрез цикъла на трикарбоновите киселини, без участието на системата на цитохром Р450 (CYP). Потенциални рискове от лекарствени взаимодействия не са установени при *in vitro* проучвания на инхибиране и индукция на CYP, проучване на р-гликопротеин или проучвания на свързването с протеини на диметилфумарат и монометилфумарат (основен метаболит на тегомилфумарат и диметилфумарат).

Влияние на други вещества върху диметилфумарат

Често използваните лекарствени продукти при пациенти с множествена склероза – интерферон бета-1a и глатирамеров ацетат, приложени интрамускулно – са клинично тествани за потенциални взаимодействия с диметилфумарат, при което не променят фармакокинетичния му профил.

Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландини. В две проучвания при здрави доброволци приложението на 325 mg (или еквивалентна доза) ацетилсалицилова киселина без ентérosолвентно покритие, 30 минути преди приема на диметилфумарат, прилагана съответно в продължение на 4 дни и в рамките на 4 седмици, не променя фармакокинетичния профил на диметилфумарат. Потенциалните рискове, свързани с терапията с ацетилсалицилова киселина, трябва да се разгледат преди едновременното приложение с диметилфумарат при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). Дългосрочната непрекъсната употреба на ацетилсалицилова киселина (> 4 седмици) не е проучена (вж. точки 4.4 и 4.8).

Съпътстваща терапия с нефротоксични лекарствени продукти (например аминогликозиди, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства или литий) може да повиши потенциала за бъбречни нежелани реакции (напр. протеинурия, вж. точка 4.8) при пациенти, приемащи тегомилфумарат (вж. точка 4.4 Кръвни/лабораторни тестове).

Консумацията на умерени количества алкохол не променя експозицията на диметилфумарат и не се свързва с увеличаване на нежеланите лекарствени реакции. Консумацията на големи количества силни алкохолни напитки (повече от 30% обемно съдържание на алкохол) трябва да се избягва в рамките на един час от приема на диметилфумарат, тъй като алкохолът може да доведе до увеличаване на честотата на стомашно-чревни нежелани реакции.

Влияние на диметилфумарат върху други вещества

Въпреки че не е проучено взаимодействие с тегомилфумарат, *in vitro* проучвания на индукцията на CYP не показват взаимодействие между диметилфумарат и перорални контрацептивни средства. В едно *in vivo* проучване едновременното приложение на диметилфумарат с комбиниран перорален контрацептив (норгестимат и етинилестрадиол) не предизвиква никаква съответна промяна в експозицията на пероралния контрацептив. Не са провеждани проучвания за взаимодействията с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестогени, но не се очаква влияние на тегомилфумарат върху тяхната експозиция.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията с диметилфумарат са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на тегомилфумарат при бременни жени. Съществува неголям обем данни (за изхода от 300 и 1000 случая на бременност) за друго вещество – диметилфумарат, основаващи се на регистър на случаите на бременност и постмаркетингови спонтанни съобщения. В регистъра на случаите на бременност за диметилфумарат са документирани 289 проспективно събрани данни за бременност при пациентки с МС, които са били с експозиция на диметилфумарат. Медианата на продължителността на експозиция на диметилфумарат е 4,6 гестационни седмици с ограничена експозиция след шестата гестационна седмица (изход от 44 бременности). Експозицията на диметилфумарат по време на толкова ранна бременност не показва наличие нито на малформативна, нито на фетална/неонатална

токсичност в сравнение с общата популация. Рискът от по-продължителна експозиция на диметилфумарат или експозиция в по-късни стадии на бременността не е известен.

Проучванията с диметилфумарат при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на тегомилфумарат по време на бременност. Тегомилфумарат трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост и ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали тегомилфумарат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с тегомилфумарат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на тегомилфумарат върху фертилитета при хора. Данни от предклиничните проучвания с друго вещество – диметилфумарат, не предполагат повишен риск от намален фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тегомилфумарат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

След перорално приложение тегомилфумарат и диметилфумарат се метаболизират бързо до монометилфумарат, преди да достигнат системното кръвообращение; нежеланите реакции са сходни след метаболизирането им.

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са зачервяване (35%) и стомашно-чревни събития (т.е. диария (14%), гадене (12%), коремна болка (10%), болка в горната част на корема (10%)).

Зачервяването и стомашно-чревните събития са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти със зачервяване и стомашно-чревни събития тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението (честота > 1%) при пациенти, лекувани с диметилфумарат, са зачервяване (3%) и стомашно-чревни събития (4%).

В плацебо-контролирани и неконтролирани клинични проучвания общо 2513 пациенти са получавали диметилфумарат за периоди до 12 години, с обща експозиция, еквивалентна на 11 318 човекогодини. Общо 1169 пациенти са получавали лечение с диметилфумарат в продължение на поне 5 години, а 426 пациенти – поне 10 години. Опитът при неконтролираните клинични проучвания е в съответствие с опита при плацебо-контролираните клинични проучвания.

Табличен списък на нежелани реакции

Нежеланите реакции, проявили се в клинични проучвания, при постмаркетинговите проучвания за безопасност и получени от спонтанни съобщения, са представени в таблицата по-долу.

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA в системно- органични класове по MedDRA. Нежеланите реакции по-долу са представени в следните категории по честотата:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Гастроентерит	Чести
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	С неизвестна честота
	Херпес зостер	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения	Чести
	Левкопения	Чести
	Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
	Анафилаксия	С неизвестна честота
	Диспнея	С неизвестна честота
	Хипоксия	С неизвестна честота
	Хипотония	С неизвестна честота
	Ангиедем	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Усещане за парене	Чести
Съдови нарушения	Зачервяване	Много чести
	Горещи вълни	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринорея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Болка в горната част на корема	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гастрит	Чести
	Стомашно-чревно нарушение	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза	Чести
	Лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести
	Обрив	Чести
	Еритем	Чести
	Алоpecia	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане за топлина	Чести
Изследвания	Данни за кетонни тела в урината	Много чести
	Наличие на албумин в урината	Чести
	Понижени стойности на броя на левкоцитите	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Зачервяване

В плацебо-контролираните проучвания честотата на зачервяване (34% спрямо 4%) и горещи вълни (7% спрямо 2%) е повишена при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо. Зачервяването обикновено се описва като прилив на кръв или горещи вълни, но може да включва и други събития (напр. затопляне, почервяване, сърбеж и усещане за парене). Събитията, свързани със зачервяване, са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти със зачервяване тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. При по-голямата част от пациентите събитията, свързани със зачервяване, са леки до умерени по тежест. Общо 3% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради зачервяване. Честотата на сериозното зачервяване, което може да се характеризира с генерализиран еритем, обрив и/или пруритус, се наблюдава при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Стомашно-чревни нарушения

Честотата на стомашно-чревните реакции (напр. диария [14% спрямо 10%], гадене [12% спрямо 9%], болка в горната част на корема [10% спрямо 6%], коремна болка [9% спрямо 4%], повръщане [8% спрямо 5%] и диспепсия [5% спрямо 3%]) е повишена при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо. Стомашно-чревните нежелани реакции са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти със стомашно-чревни събития тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. При по-голямата част от пациентите със стомашно-чревни събития тези събития са леки или умерени по тежест. Четири процента (4%) от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради стомашно-чревни събития. Честотата на сериозните стомашно-чревни нежелани реакции, включително гастроентерит и гастрит, се наблюдава при 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

Въз основа на данните от плацебо-контролирани проучвания при по-голямата част от пациентите с повишения на чернодробните трансаминази има стойности < 3 пъти горната граница на нормата (ГГН). По-голямата честота на повишения на чернодробните трансаминази при пациенти, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо е наблюдавана най-вече през първите 6 месеца от лечението. Повишения на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата ≥ 3 пъти ГГН са наблюдавани съответно при 5% и 2% от пациентите, лекувани с плацебо, и при 6% и 2% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Честотата на преустановяване на лечението поради повишени стойности на чернодробните трансаминази е < 1% и е подобна при пациенти, лекувани с диметилфумарат или плацебо. Повишения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи повишения на общия билирубин > 2 пъти ГГН не се наблюдават в плацебо-контролираните проучвания.

Повишение на чернодробните ензими и случаи на предизвикано от лекарството увреждане на черния дроб (увеличения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи увеличения на общия билирубин > 2 пъти ГГН) се съобщават от постмаркетинговия опит след приложение на диметилфумарат, като отшумяват след спиране на лечението.

Лимфопения

При плацебо-контролираните проучвания по-голямата част от пациентите (> 98%) имат нормални стойности на лимфоцитите преди започване на лечението. При лечение с диметилфумарат средният брой на лимфоцитите намалява през първата година с последващо

плато. Броят на лимфоцитите намалява средно с приблизително 30% от изходната стойност. Средните стойности и медианите на броя на лимфоцитите остават в рамките на нормалните граници. Стойности за броя на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$ са наблюдавани при $< 1\%$ от пациентите, лекувани с плацебо, и при 6% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Брой на лимфоцитите $< 0,2 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 1 пациент, лекуван с диметилфумарат, и при нито един от пациентите, лекувани с плацебо.

При клиничните проучвания (контролирани и неконтролирани) 41% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, имат лимфопения (дефинирана при тези проучвания като $< 0,91 \times 10^9/l$). Лека лимфопения (брой на клетките $\geq 0,8 \times 10^9/l$ до $< 0,91 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 28% от пациентите; умерена лимфопения (брой на клетките $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$), която продължава поне шест месеца, е наблюдавана при 11% от пациентите; тежка лимфопения (брой на клетките $< 0,5 \times 10^9/l$), която продължава поне шест месеца, е наблюдавана при 2% от пациентите. В групата с тежка лимфопения при повечето от пациентите броят на лимфоцитите остава $< 0,5 \times 10^9/l$ въпреки продължаващото лечение.

Освен това в неконтролирано, проспективно постмаркетингово проучване на седмица 48 от лечението с диметилфумарат ($n=185$) броят на CD4+ Т-клетките е бил умерено (брой на клетките $\geq 0,2 \times 10^9/l$ до $< 0,4 \times 10^9/l$) или значително (брой на клетките $< 0,2 \times 10^9/l$) понижен съответно при до 37% или 6% от пациентите, а CD8+ Т-клетките са били по-често понижени при до 59% от пациентите с брой на клетките $< 0,2 \times 10^9/l$ и при 25% от пациентите с брой на клетките $< 0,1 \times 10^9/l$. В контролираните и неконтролираните клинични проучвания пациентите, които преустановяват терапията с диметилфумарат с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), са наблюдавани до възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН (вж. точка 5.1).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

При лечение с диметилфумарат са съобщавани случаи на инфекции с вируса на John Cunningham (JCV), причиняващ прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4). ПМЛ може да доведе до летален изход или тежка инвалидност. При едно от клиничните изпитвания един пациент, приемащ диметилфумарат, е развил ПМЛ при наличие на продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите предимно $< 0,5 \times 10^9/l$ в продължение на 3,5 години) с летален изход. В постмаркетинговите условия ПМЛ е възниквала и при наличие на умерена и лека лимфопения ($> 0,5 \times 10^9/l$ до $< \text{ДГН}$, дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория).

При няколко случая на ПМЛ с определени подгрупи Т-клетки към момента на поставяне на диагнозата ПМЛ е установено, че броят CD8+ Т-клетки е понижен до $< 0,1 \times 10^9/l$, а намаляването на броя CD4+ Т-клетки е варирано (в диапазона от $< 0,05$ до $0,5 \times 10^9/l$) и е корелирало повече с цялостната тежест на лимфопенията ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $< \text{ДГН}$). Затова съотношението CD4+/CD8+ е било увеличено при тези пациенти.

Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда увеличава риска от възникване на ПМЛ по време на лечение с диметилфумарат, но ПМЛ е настъпила също и при пациенти с лека лимфопения. Освен това повечето случаи на ПМЛ в постмаркетинговите условия са възникнали при пациенти на възраст > 50 години.

Херпес зостер инфекции

Съобщавани са херпес зостер инфекции при употреба на диметилфумарат. В продължаващо дългосрочно разширено проучване, в което 1736 пациенти с МС са лекувани с диметилфумарат, приблизително 5% имат един или повече случая на херпес зостер, от които 42% са леки, 55% са умерени, а 3% са тежки. Времето до настъпването от първата доза диметилфумарат варира от приблизително 3 месеца до 10 години. Четирима пациенти получават сериозни събития, всички от които отшумяват. Повечето участници, включително тези със сериозна херпес зостер инфекция, имат брой на лимфоцитите над долната граница на

нормата. Лимфопенията при повечето участници със съпътстващ брой на лимфоцитите под ДГН е оценена като умерена или тежка. В постмаркетинговите условия повечето случаи на херпес зостер инфекция не са сериозни и отшумяват след лечение. Налични са ограничени данни за абсолютен брой на лимфоцитите (absolute lymphocyte count, ALC) при пациенти с херпес зостер инфекция в постмаркетинговите условия. Въпреки това, когато е съобщавана, лимфопенията при повечето пациенти е умерена ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$) или тежка ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $0,2 \times 10^9/l$) (вж. точка 4.4).

Лабораторни отклонения

При плацебо-контролираните проучвания измерената стойност на кетонни тела в урината (1+ или повече) е по-висока при пациенти, лекувани с диметилфумарат (45%), в сравнение с плацебо (10%). Нежелани клинични последици не са наблюдавани при клинични проучвания.

Нивата на 1,25-дихидроксивитамин D се понижават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното понижение от изходното ниво след 2 години съответно с 25% спрямо 15%), а нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ) се повишават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното повишение от изходното ниво след 2 години съответно с 29% спрямо 15%). Средните стойности за двата параметъра остават в нормалния диапазон.

През първите 2 месеца от терапията се наблюдава преходно увеличение на средния брой еозинофили.

Педиатрична популация

В едно 96-седмично открито, рандомизирано, контролирано с активно вещество изпитване при педиатрични пациенти с ПРМС (n=7 на възраст от 10 до под 13 години и n=71 на възраст от 13 до под 18 години) пациентите са лекувани със 120 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно за останалата част от продължителността на лечението. Профилът на безопасност при педиатричните пациенти изглежда подобен на преди това наблюдавания при възрастни пациенти.

Дизайнът на педиатричното клинично изпитване се различава от този на плацебо-контролираните клинични изпитвания при възрастни. Ето защо не може да се изключи принос на дизайна на клиничното изпитване за числените различия при нежеланите реакции между педиатричната популация и популацията на възрастни пациенти.

Следните нежелани събития се съобщават по-често ($\geq 10\%$) при педиатричната популация, отколкото при популацията на възрастните:

- Главоболие се съобщава при 28% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 36% при пациентите, лекувани с интерферон бета-1a.
- Стомашно-чревни нарушения се съобщават при 74% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 31% при пациентите, лекувани с интерферон бета-1a. От тях при диметилфумарат най-често се съобщават коремна болка и повръщане.
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения се съобщават при 32% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 11% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1a. От тях при диметилфумарат най-често се съобщават орофарингеална болка и кашлица.
- Дисменорея се съобщава при 17% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 7% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1a.

В едно малко 24-седмично, открито, неконтролирано проучване при педиатрични пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години (120 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно за останалата част от продължителността на лечението; n=22), последвано от 96-седмично разширено проучване (240 mg два пъти дневно; популация за оценка на безопасността n=20), профилът на безопасност изглежда подобен на наблюдавания при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В съобщаваните случаи на предозиране описаните симптоми съответстват на известния профил на нежеланите реакции на продукта. Няма известни терапевтични интервенции, които да ускорят елиминирането на диметил фумарат, нито пък има известен антидот. В случай на предозиране е препоръчително да се започне симптоматично поддържащо лечение по клинични показания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, други имуносупресори, АТС код: L04AX10

Механизъм на действие

Механизмът, по който тегомилфумарат проявява терапевтични ефекти при множествена склероза, не е напълно изяснен. Тегомилфумарат действа чрез основния си активен метаболит – монометилфумарат. Предклиничните проучвания показват, че фармакодинамичните отговори на монометилфумарат изглеждат се медиатират предимно чрез активиране на транскрипционния път на ядрения фактор (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Доказано е, че диметилфумарат регулира Nrf2-зависими антиоксидантни гени при пациенти (напр. NAD(P)H дехидрогеназа, хинон 1; [NQO1]).

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху имунната система

При предклинични и клинични проучвания диметилфумарат демонстрира противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Диметилфумарат и монометилфумарат (основните метаболити на диметилфумарат и тегомилфумарат) значимо намаляват активацията на имунните клетки и последвалото освобождаване на провъзпалителни цитокини в отговор на възпалителни стимули в предклинични модели. При клинични проучвания на пациенти с псориазис диметилфумарат засяга лимфоцитните фенотипи чрез низходяща регулация на профили на провъзпалителните цитокини (TNF1, TNF17) и ги отклонява към производство на противовъзпалителни вещества (TNF2). Диметилфумарат показва терапевтична активност в множество модели на възпалителни и невроинфламаторни поражения. По време на фаза 3 проучвания при пациенти с МС (DEFINE, CONFIRM и ENDORSE) лечението с диметилфумарат намалява средния брой на лимфоцитите с приблизително 30% от изходната им стойност в течение на първата година, с последващо плато. В тези проучвания пациентите, които спират лечението с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН, 910 клетки/mm³), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН.

Фигура 1 показва делът на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, въз основа на метода Kaplan-Meier без продължителна тежка лимфопения. Изходната стойност на възстановяване (recovery baseline, RBL) е дефинирана като последния АЛС по време на лечението преди спиране на лечението с диметилфумарат. Изчисленият дял на пациентите,

възстановяващи се до ДГН ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) на Седмица 12 и Седмица 24, които имат лека, умерена или тежка лимфопения при RBL, е представен в Таблица 1, Таблица 2 и Таблица 3 с 95% точкови доверителни интервали. Стандартната грешка на изчислението по Kaplan-Meier на функцията на преживяемост е изчислена с използване на формулата на Greenwood.

Фигура 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите с възстановяване до ≥ 910 клетки/mm³ ДГН от изходната стойност на възстановяване (RBL)

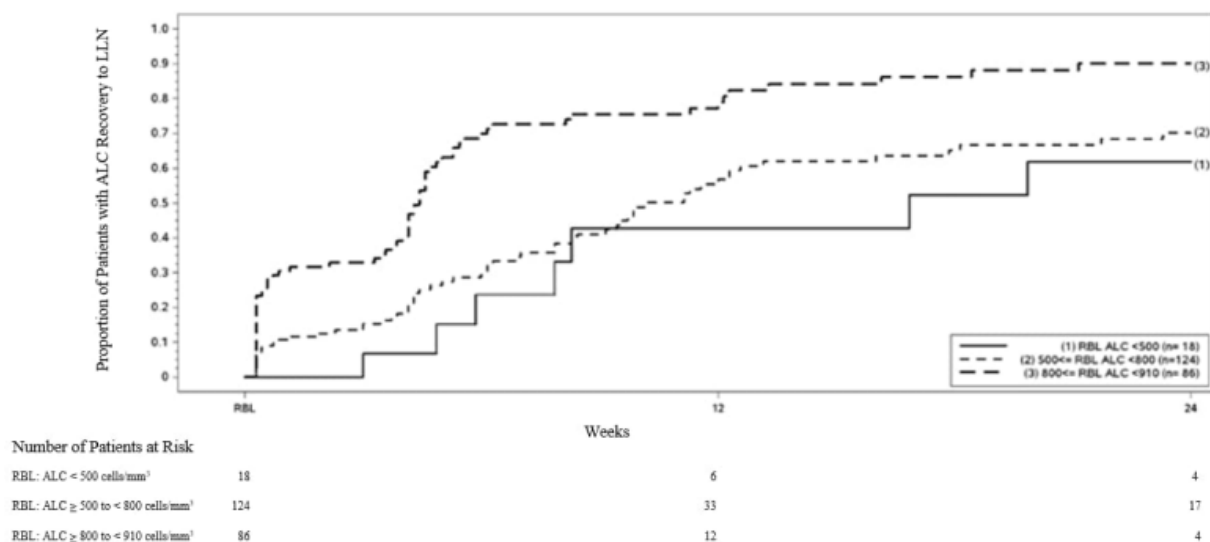


Таблица 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, лека лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с лека лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=86	Седмица 12 N=12	Седмица 24 N=4
Дял, достигащи ДГН (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Пациенти с $ALC < 910$ и ≥ 800 клетки/mm³ при RBL, изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Таблица 2: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, умерена лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с умерена лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=124	Седмица 12 N=33	Седмица 24 N=17
Дял, достигащи ДГН (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Пациенти с $ALC < 800$ и ≥ 500 клетки/mm³ при RBL, с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Таблица 3: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, тежка лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с тежка лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=18	Седмица 12 N=6	Седмица 24 N=4
Дял, достигащи ДГН (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Пациенти с $ALC < 500$ клетки/ mm^3 при RBL, с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Клинична ефикасност и безопасност

След перорално приложение тегомилфумарат и диметилфумарат се хидролизират бързо чрез естерази до един и същ активен метаболит – монометилфумарат, преди да достигнат системното кръвообращение. Фармакокинетичната сравнимост между тегомилфумарат и диметилфумарат, оценена чрез експозицията на монометилфумарат, е потвърдена (вж. точка 5.2), поради което се очаква профилът на ефикасност да бъде сходен. Също така естеството, характерът и честотата на съобщаваните нежелани събития в двете основни проучвания за биоеквивалентност са сходни за тегомилфумарат и диметилфумарат.

Клинични проучвания с диметилфумарат

Проведени са две 2-годишни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания (DEFINE с 1234 пациенти и CONFIRM с 1417 пациенти) при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). Пациенти с прогресиращи форми на МС не са включени в тези проучвания.

Ефикасността (вж. таблица 4) и безопасността са доказани при пациенти с общ сбор по разширената скала за инвалиден статус (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5 точки включително, които имат поне 1 пристъп през годината преди рандомизацията или изображение на мозъка с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в рамките на 6 седмици преди рандомизацията, показващо най-малко една усилена с гадолиний лезия (Gd⁺). Проучването CONFIRM съдържа заслепен за оценяващия (т.е. лекарят по проучването/изследователят, оценяващ отговора към проучваното лекарство, не знае кое е лекарството) референтен сравнителен продукт – глатирамеров ацетат.

В DEFINE пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 39 години, продължителност на заболяването 7,0 години, общ сбор по EDSS 2,0 точки. Освен това 16% от пациентите имат общ сбор по EDSS > 3,5 точки, 28% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 42% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 36% от включваните в проучването пациенти имат Gd⁺ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd⁺ лезиите 1,4).

В CONFIRM пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,0 години, общ сбор по EDSS 2,5 точки. Освен това 17% от пациентите имат общ сбор по EDSS > 3,5 точки, 32% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 30% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 45% от включваните в проучването пациенти имат Gd⁺ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd⁺ лезиите 2,4).

В сравнение с плацебо при лекуваните с диметилфумарат пациенти има клинично значимо и статистически значимо намаление на първичната крайна точка в проучването DEFINE, дял на пациентите с пристъп за 2 години; и първичната крайна точка в проучването CONFIRM, честота на пристъпите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) за 2-годишния период.

В проучване CONFIRM ARR за глатирамер ацетат и плацебо е съответно 0,286 и 0,401, което води до намаление с 29% ($p=0,013$), което е в съответствие с одобрената информация за предписване.

Таблица 4: Клинични и ЯМР крайни точки за проучвания DEFINE и CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Плацебо	диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Глатирамер ов ацетат
Клинични крайни точки^a					
Брой на пациентите	408	410	363	359	350
Честота на пристъпите на годишна база	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Съотношение на честотите (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Дял на участниците с пристъп	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Коефициент на риска (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Дял с 12-седмично потвърдено прогресиране на инвалидността	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Коефициент на риска (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Дял с 24-седмично потвърдено прогресиране на инвалидността	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Коефициент на риска (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Крайни точки за ЯМР⁶					
Брой на пациентите	165	152	144	147	161
Среден (медиана) брой нови или наново разширяващи се T2 лезии за 2 години	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Средно съотношение на лезиите (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Среден (медиана) брой Gd лезии за 2 години	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Съотношение на шансовете (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Среден (медиана) брой нови или хипоинтензивни T1 лезии за 2 години	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Средно съотношение на лезиите (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Всички анализи на клинични крайни точки са intent-to-treat; ⁶ ЯМР анализът използва ЯМР кохорта

* Р-стойност < 0,05; **Р-стойност < 0,01; ***Р-стойност < 0,0001; #няма статистическа значимост

В открито неконтролирано 8-годишно разширено проучване (ENDORSE) са включени 1736 подходящи за включване пациенти с ПРМС от основните проучвания (DEFINE и CONFIRM). Първичната цел на проучването е да се оцени дългосрочната безопасност на диметилфумарат при пациенти с ПРМС. От общо 1736 пациенти приблизително половината (909; 52%) са лекувани в продължение на 6 или повече години. 501 пациенти са лекувани непрекъснато с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно и в 3-те проучвания, а 249 пациенти, които преди това са получавали плацебо в проучванията DEFINE и CONFIRM, получават

лечение 240 mg два пъти дневно в проучването ENDORSE. Пациентите, които получават лечение два пъти дневно непрекъснато, са лекувани в продължение на максимум 12 години.

По време на проучването ENDORSE повечето от половината от всички пациенти, лекувани с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно, не получават пристъпи. При пациентите, лекувани непрекъснато два пъти дневно и в 3-те проучвания, коригираната ARR е 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) в проучванията DEFINE и CONFIRM и 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) в проучването ENDORSE. При пациентите, които преди това са получавали плацебо, коригираната ARR се понижава от 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) в проучванията DEFINE и CONFIRM до 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) в проучването ENDORSE.

В проучването ENDORSE мнозинството пациенти (> 75%) нямат потвърдена прогресия на инвалидността (измерена като устойчива 6-месечна прогресия на инвалидността). Сборните резултати от трите проучвания показват, че лекуваните с диметилфумарат пациенти имат трайни и ниски степени на потвърдена прогресия на инвалидността със слабо увеличение на средните общи сборове по EDSS в ENDORSE. Оценките с ЯМР (до 6-ата година, включително 752 пациенти, които преди това са включени в кохортата с ЯМР в проучванията DEFINE и CONFIRM) показват, че мнозинството пациенти (приблизително 90%) нямат Gd-усилващи лезии. След 6-те години коригираният на годишна основа среден брой нови или новоразширяващи се T2 и нови T1 лезии остава нисък.

Ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването:

В проучванията DEFINE и CONFIRM е наблюдаван траен лечебен ефект върху пристъпите в подгрупата на пациенти с висока активност на заболяването, докато ефектът върху времето за устойчива 3-месечна прогресия на инвалидността не е ясно установен. Поради дизайна на проучванията високата активност на заболяването се определя както следва:

- Пациенти с 2 или повече пристъпа за една година и с една или повече Gd-усилващи лезии при ЯМР на мозъка (n = 42 в DEFINE; n = 51 в CONFIRM), или
- Пациенти, които не са се повлияли от пълен и адекватен курс (най-малко една година лечение) с бета-интерферон, имали са най-малко един пристъп през предходната година, докато са се лекували, и най-малко 9 T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР на черепа или най-малко 1 Gd-усилваща лезия, или пациенти с непроменена или повишена честота на пристъпите през предишната година, в сравнение с предходните 2 години (n = 177 в DEFINE; n = 141 в CONFIRM).

Педиатрична популация

Ефикасността на тегомилфумарат при педиатрични пациенти не е установена. Въпреки това, тъй като биоеквивалентността на тегомилфумарат и диметилфумарат при възрастни пациенти е демонстрирана, на базата на тези резултати се очаква, че еквиволарните дози тегомилфумарат ще доведат до нива на експозиция на монометилфумарат при юноши с ПРМС на възраст от 13 до 17 години, подобни на наблюдаваните в тази популация при лечение с диметилфумарат.

Безопасността и ефективността на диметилфумарат при педиатрична ПРМС са оценени в едно рандомизирано, открито, активно контролирано (интерферон бета-1a), паралелногрупово проучване при пациенти с ПРМС на възраст от 10 до под 18 години. Сто и петдесет пациенти са рандомизирани на диметилфумарат (240 mg перорално два пъти дневно) или интерферон бета-1a (30 mcg интрамускулно веднъж седмично) в продължение на 96 седмици. Първичната крайна точка е делът на пациентите без нови или новоувеличаващи се T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР сканиране на мозъка на седмица 96. Основната вторична крайна точка е броят на новите или новоувеличаващи се T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР сканиране на мозъка на седмица 96. Представена е дескриптивна статистика, тъй като няма предварително планирана потвърждаваща хипотеза за първичната крайна точка.

Делът на пациентите в ИТТ популацията с нови или новоувеличаващи се T2 лезии, установени при ЯМР, на седмица 96 спрямо изходното ниво е 12,8% за диметилфумарат спрямо 2,8% в групата на интерферон бета-1a. Средният брой нови или новоувеличаващи се T2 лезии на

седмица 96 спрямо изходното ниво, коригиран за броя T2 лезии на изходното ниво и възрастта (популация ITT с изключение на пациентите без ЯМР измервания), е 12,4 за диметилфумарат и 32,6 за интерферон бета-1a.

Вероятността за клиничен пристъп е 34% в групата на диметилфумарат и 48% в групата на интерферон бета-1a към края на 96-седмичния период на откритото проучване.

Профилът на безопасност при педиатричните пациенти (на възраст от 13 до под 18 години), получаващи диметилфумарат, си съответства по качество с преди това наблюдавания при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клинични проучвания с тегомилфумарат

Клиничната програма за разработване на тегомилфумарат твърди капсули включва четири фармакокинетични проучвания при здрави възрастни участници.

Първоначалното проучване дава възможност за определяне на безопасен диапазон на дозите на тегомилфумарат, описание на метаболизма при хора и избор на крайна лекарствена форма за последващите основни проучвания за биоеквивалентност.

Трите основни проучвания за биоеквивалентност са проведени при различни условия по отношение на храненето. И трите проучвания имат сходен дизайн и са проведени в сходни популации от здрави мъже и жени.

След перорално приложение тегомилфумарат се подлага на бърза предсистемна хидролиза чрез естерази и се превръща в своя основен активен метаболит – монометилфумарат, както и в неактивни метаболити. Тегомилфумарат не се определя количествено в плазмата след перорално приложение. Затова всички оценки за биоеквивалентност на тегомилфумарат са извършени въз основа на плазмените концентрации на монометилфумарат.

Фармакокинетичната оценка включва оценка на експозицията на монометилфумарат след перорално приложение на 348 mg тегомилфумарат и 240 mg диметилфумарат. Проучванията за биоеквивалентност на тегомилфумарат са проведени при различни условия по отношение на храненето: на гладно, при ниско съдържание на мазнини и калории (еквивалентни на леко хранене или закуска) и при високо съдържание на мазнини и калории. Очаква се, че тегомилфумарат ще има сходен общ профил на ефикасност и безопасност с този на диметилфумарат.

Абсорбция

Тъй като стомашно-устойчивите твърди капсули тегомилфумарат съдържат минитаблетки, които са защитени с ентérosолвентно покритие, абсорбцията не започва, докато минитаблетките не напуснат стомаха (обикновено за по-малко от 1 час). Медианата на T_{max} на монометилфумарат при прием на тегомилфумарат твърди капсули е 2 часа (интервал от 0,75 до 5 часа) при прием на гладно и 4,67 часа (интервал от 0,67 до 9 часа) при прием след хранене. След единична доза от 348 mg при прием на гладно или след хранене средната максимална концентрация на монометилфумарат (C_{max}) е съответно 2846,12 ng/ml и 1443,49 ng/ml. Общата експозиция на монометилфумарат (AUC_{0-inf}) при здрави участници е 3693,05 ng/ml*h при прием на гладно и 3086,56 ng/ml*h при прием след хранене. Като цяло C_{max} и AUC на монометилфумарат нарастват пропорционално на дозата в проучения дозов диапазон (от 174,2 mg до 348,4 mg единична доза тегомилфумарат).

Тегомилфумарат трябва да се приема с храна заради по-добрата поносимост по отношение на зачервяването или стомашно-чревните нежелани събития (вж. точка 4.2).

Разпределение

Привидният обем на разпределение на монометилфумарат след перорално приложение на 240 mg диметилфумарат варира между 60 l и 90 l. Свързването на монометилфумарат с плазмените протеини при хора е под 25% и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

В човешкия организъм тегомилфумарат се метаболизира екстензивно предимно чрез естерази, които са широко разпространени в стомашно-чревния тракт, кръвта и тъканите, след което активното вещество постъпва в системното кръвообращение. Метаболизмът на тегомилфумарат чрез естерази води до образуването на монометилфумарат, активния метаболит, и тетраетиленгликол като основен неактивен метаболит. Средната експозиция на тетраетиленгликол (ТТЕГ; измерена чрез AUC_{0-t}) умерено превишава средната експозиция на монометилфумарат – с около 22%. В човешкия организъм естерът на фумаровата киселина, монометил-фумарил-тетраетиленгликол (FA-ТТЕГ-ММФ), и фумарил-тетраетиленгликол (FA-ТТЕГ) са идентифицирани като преходни второстепенни метаболити в плазмата в диапазона ng/ml. *In vitro* данни, при използване на S9 фракции от човешки черен дроб, предполагат бърз метаболизъм на тегомилфумарат до фумарова киселина, тетраетиленгликол и монометилфумарат.

По-нататъшният метаболизъм на монометилфумарат протича чрез естерази, последвано от цикъла на трикарбоновите киселини (ТКА), без участие на системата цитохром Р450 (СYP). Фумарова и лимонена киселина, както и глюкоза, са получените метаболити на монометилфумарат в плазмата.

Елиминиране

Монометилфумарат се елиминира основно под формата на въглероден диоксид с издишания въздух, като само следи от него се откриват в урината. Терминалният полуживот на монометилфумарат е кратък (приблизително 1 час) и при повечето индивиди след 24 часа в кръвообращението не се открива монометилфумарат.

Не се очаква кумулиране на основното вещество или на монометилфумарат при многократни дози тегомилфумарат при терапевтичната схема.

Тетраетиленгликолът (ТТЕГ) се елиминира от плазмата със среден $\pm$ SD терминален полуживот 1,18 часа $\pm$ 0,12 часа. Тетраетиленгликолът се елиминира главно чрез урината.

Линейност

Експозицията на монометилфумарат се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин при единични дози тегомилфумарат в проучения дозов диапазон от 174,2 mg до 348,4 mg, което съответства на дозов диапазон на диметилфумарат от 120 mg до 240 mg.

Линейността на дозата при перорални форми на диметилфумарат показва, че свързаната експозиция на монометилфумарат се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин при единични и многократни дози в проучения дозов диапазон от 49 mg до 980 mg.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Според резултатите от дисперсионен анализ (ANOVA) телесното тегло е основната ковариата на експозицията на монометилфумарат (чрез C_{max} и AUC) при пациенти с ПРМС, но не повлиява мерките за безопасност и ефикасност, оценени в клиничните проучвания.

Полът и възрастта не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на монометилфумарат. Фармакокинетиката при пациенти на възраст 65 и повече години не е проучена.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на монометилфумарат след приложение на тегомилфумарат не е проучен. Фармакокинетичният профил на диметилфумарат 240 mg два пъти дневно е оценен в малко, открито, неконтролирано проучване при пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години (n=21). Фармакокинетиката на диметилфумарат при тези пациенти в юношеска възраст е в съответствие с наблюдаваната преди това при възрастни пациенти (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{ ч}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, което съответства на обща дневна AUC 7,24 h.mg/l).

Тъй като биеквивалентността на тегомилфумарат и диметилфумарат е демонстрирана при възрастни, въз основа на тези резултати се очаква, че еквимоларните дози тегомилфумарат ще доведат до нива на експозиция на монометилфумарат при юноши с ПРМС на възраст от 13 до 17 години, подобни на наблюдаваните в тази популация с диметилфумарат.

Бъбречно увреждане

Не е провеждана оценка на фармакокинетиката при лица с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Тъй като тегомилфумарат и монометилфумарат се метаболизират чрез естерази без участието на системата на CYP450, оценяване на фармакокинетиката при индивиди с чернодробно увреждане не е извършено (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност с тегомилфумарат.

Диметилфумарат и монометилфумарат дават отрицателен резултат в серия от *in vitro* тестове (Ames, хромозомни аберации в клетки от бозайници). Диметилфумарат дава отрицателен резултат и в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Метаболитът FA-TTEG-MMF при хора дава отрицателен резултат при теста на Ames и при *in vivo* комбиниран микронуклеарен тест и кометен анализ при плъхове.

Публикуваните данни за метаболита TTEG при хора са отрицателни в редица *in vitro* проучвания за мутагенност и цитогенетични проучвания. Освен това два микронуклеарни теста съответно при мишки (интраперитонеално) и плъхове (перорално) са показали отрицателни резултати до 5 g/kg.

Канцерогенеза

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с тегомилфумарат.

Проучванията за канцерогенност на диметилфумарат са проведени за период до 2 години при мишки и плъхове. Диметилфумарат е прилаган перорално в дози от 25, 75, 200 и 400 mg/kg дневно при мишки и в дози от 25, 50, 100 и 150 mg/kg дневно при плъхове.

При мишки честотата на карцинома на бъбречните тубули се увеличава при 75 mg/kg дневно, при еквивалентна експозиция (AUC) спрямо препоръчителната доза при хора. При плъхове честотата на карциноми на бъбречните тубули и на тестикуларни аденоми на клетките на

Leydig се увеличава при 100 mg/kg дневно, при експозиция, приблизително 2 пъти по-висока от препоръчителната доза при хора. Значението на тези находки по отношение на риска при хора е неизвестно.

Честотата на сквамозноклетъчният папилом и карцином в негландуларния стомах (предстомах) се повишава при еквивалентна експозиция спрямо препоръчителната доза за хора при мишки и под нивото на експозиция спрямо препоръчителната доза за хора при плъхове (на базата на AUC). Предстомахът при гризачите няма човешки аналог.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с TTEG. Публикуван преглед на литературата относно етиленгликоли с ниско молекулярно тегло заключава, че рискът от канцерогенност на тетраетилен гликол (TTEG) е нисък въз основа на липсата на неоплазми и образуване на тумори при дългосрочни проучвания при гризачи съответно с етиленгликол и диетиленгликол.

Токсикология

В 90-дневно сравнително токсикологично проучване при плъхове с тегомилфумарат и диметилфумарат са наблюдавани промени в стомаха (фокално/мултифокално удебеляване; хиперплазия на негландуларния епител), бъбреците (тубулна базофилия/вакуолизация) и панкреаса (апоптоза на ацинарни клетки) при животни, третирани с тегомилфумарат и диметилфумарат, с подобна честота и тежест. Всички находки, свързани с тегомилфумарат, са обратими в края на 28-дневния период на възстановяване, с изключение на минимална по тежест апоптоза на ацинарни клетки в панкреаса при женски индивиди от групите, третирани с тегомилфумарат и диметилфумарат. Честотата на апоптоза на ацинарни клетки в панкреаса в края на възстановителния период е по-ниска при животните, третирани с тегомилфумарат.

28-дневно токсикологично проучване с интравенозно приложение на метаболитите при хора FA-TTEG-MMF и FA-TTEG при животни не е показало нежелани ефекти при експозиция, съответстваща на 8 – 9,7 пъти C_{max} при максималната препоръчителна доза тегомилфумарат при хора.

Проучвания с диметилфумарат при гризачи, зайци и маймуни са проведени със суспензия на диметилфумарат (диметилфумарат в 0,8% хидроксипропилметилцелулоза), приложена чрез перорална сонда. Проучването за хронична токсичност при кучета е проведено с перорално приложение на капсулата с диметилфумарат.

Промени в бъбреците са наблюдавани след многократно перорално приложение на диметилфумарат при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Епителна регенерация на бъбречните тубули, предполагаща увреждане, е наблюдавана при всички животински видове. Хиперплазия на бъбречните тубули е наблюдавана при плъхове с доживотно приложение (2-годишно проучване). При кучета, получавали ежедневно перорални дози диметилфумарат в продължение на 11 месеца, изчислената за корова атрофия допустима граница е наблюдавана при 3 пъти над препоръчителната доза на базата на AUC. При маймуни, получавали ежедневно перорални дози диметилфумарат в продължение на 12 месеца, некроза на единични клетки е наблюдавана при 2 пъти над препоръчителната доза на базата на AUC. Интерстициална фиброза и корова атрофия са наблюдавани при доза 6 пъти над препоръчителната доза на базата на AUC. Значението на тези находки за хора е неизвестно.

В тестисите на плъхове и кучета е наблюдавана дегенерация на епитела на семенните каналчета. Находките са наблюдавани при плъхове при доза, приблизително равна на препоръчителната, и при кучета при доза 3 пъти над препоръчителната (на базата на AUC). Значението на тези находки при хора е неизвестно.

Находките в предстомаха на мишки и плъхове се състоят от сквамозноклетъчна епителна хиперплазия и хиперкератоза, възпаление и сквамозноклетъчен папилом и карцином при проучвания с продължителност 3 месеца или повече. Предстомахът при мишки и плъхове няма човешки аналог.

Репродуктивна токсичност

Не са проведени проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с тегомилфумарат.

Пероралното приложение на диметилфумарат при мъжки плъхове в дози 75, 250 и 375 mg/kg дневно преди и по време на чифтосването няма ефекти върху фертилитета на мъжките животни до най-високата тествана доза (най-малко 2 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC). Перорално приложение на диметилфумарат на женски плъхове в дози 25, 100 и 250 mg/kg дневно преди и по време на чифтосването, и продължаващо до 7 гестационен ден, предизвиква намаляване на естралните цикли за 14-дневен период и увеличаване на броя на животните с продължителен диеструс при най-високата тествана доза (11 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC).

Тези промени обаче не повлияват фертилитета или броя на получените жизнеспособни фетуси.

Доказано е, че диметилфумарат преминава плацентната мембрана и попада във феталната кръв при плъхове и зайци, със съотношения на феталните към майчините плазмени концентрации съответно от 0,48 до 0,64 и 0,1. Не са наблюдавани малформации при никоя доза на диметилфумарат при плъхове или зайци. Приложението на диметилфумарат в перорални дози от 25, 100 и 250 mg/kg дневно при бременни плъхове през периода на органогенезата води до нежелани реакции при майката при доза, 4 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC, и до ниско тегло на фетуса и забавена осификация (метатарзални фаланги и фаланги на задните крайници) при доза, 11 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC. Ниското тегло на фетуса и забавената осификация се считат за вторични по отношение на майчината токсичност (намаляване на телесното тегло и консумацията на храна).

Пероралното приложение на диметилфумарат в дози 25, 75 и 150 mg/kg дневно при бременни зайци по време на органогенезата няма ефект върху ембриофеталното развитие и води до намаляване на телесно тегло на майката при доза, 7 пъти по-висока от препоръчителната доза, и до увеличаване на броя на абортите при доза, 16 пъти по-висока от препоръчителна доза на базата на AUC.

Пероралното приложение на диметилфумарат в дози 25, 100 и 250 mg/kg дневно при плъхове по време на бременност и кърмене води до по-ниски телесни тегла в поколението F1, както и до закъснения в половото съзряване при мъжките животни от F1 при доза, 11 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC. Липсват ефекти върху фертилитета в поколението F1. По-ниското телесно тегло на потомството се счита за вторично по отношение на майчината токсичност.

Токсичност при ювенилни животни

Не са провеждани проучвания за токсичност при ювенилни животни с тегомилфумарат.

Две проучвания за токсичност при ювенилни плъхове с ежедневно перорално приложение на диметилфумарат от постнатален ден (ПНД) 28 до ПНД 90-93 (еквивалентни на приблизително 3 и повече години при хората) показват подобна токсичност в таргетните органи бъбреци и предстомах като наблюдаваната при възрастните животни. В първото проучване диметилфумарат не засяга развитието, невроповеденческите реакции или мъжкия и женския фертилитет до най-високата доза от 140 mg/kg дневно (приблизително 4,6 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на ограничени данни за AUC при педиатрични пациенти). По подобен начин не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни и спомагателни органи до най-високата доза диметилфумарат от 375 mg/kg дневно във второто проучване при мъжки ювенилни плъхове (около 15 пъти предполагаемата AUC при препоръчителната педиатрична доза). Наблюдават се обаче понижение на костното минерално съдържание и плътността на фемура и лумбалните прешлени при мъжки ювенилни плъхове. Промени при костна денситометрия са наблюдавани също при ювенилни плъхове след перорално приложение на диметил фумарат, друг фумаратен естер, който се метаболизира до

същия активен метаболит монометилфумарат *in vivo*. NOAEL за промените при денситометрията при ювенилни плъхове е приблизително 1,5 пъти предполагаемата AUC при препоръчителната педиатрична доза. Възможна е връзка на ефектите върху костите с по-ниско телесно тегло, но не може да се изключи и наличието на пряк ефект. Костните находки са с ограничено значение за възрастните пациенти. Значението за педиатричните пациенти не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо (минитаблетки с ентérosолвентно покритие)

Микрокристална целулоза (E 460i)
Кроскармелоза натрий (E466)
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E470b)
Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Триетилцитрат (E1505)
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), 30-процентна дисперсия
Поли(винил алкохол) (E1203)
Макрогол
Железен оксид, жълт (E172)

Състав на капсулата

Желатин (E428)
Титанов диоксид (E171)
Брилянтно синьо FCF (E133)

Отпечатан надпис върху капсулата (бяло мастило)

Шеллак
Калиев хидроксид
Титанов диоксид (E171)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Бутилки от HDPE

30 месеца

Блистери от oPA/алуминий/PVC-алуминий

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки от HDPE

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Блистери от оРА/алуминий/PVC-алуминий

Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE

Бутилки със защитени от деца полипропиленови капачки и контейнер със сушител (един сушител за 174 mg и два сушителя за 348 mg).

174 mg стомашно-устойчиви капсули: бутилка с 14 стомашно-устойчиви твърди капсули
348 mg стомашно-устойчиви капсули: бутилки с 56 или 168 (3 x 56) стомашно-устойчиви твърди капсули

Не гълтайте контейнера(ите) със сушител.

Блистер от оРА/алуминий/PVC-алуминий

174 mg стомашно-устойчиви капсули: опаковки по 14 стомашно-устойчиви твърди капсули.
348 mg стомашно-устойчиви капсули: опаковки по 56 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания
Тел: +34 93 475 96 00
Имейл: medinfo@neuraxpharm.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешение:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Малта

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 174,2 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
14 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте контейнера със сушител. Сушителят трябва да остане в бутилката, докато се приемат всички капсули.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1947/002

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RIULVY 174 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ – БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 174,2 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
14 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте контейнера със сушител. Сушителят трябва да остане в бутилката, докато се приемат всички капсули.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1947/002

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 174,2 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
14 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1947/001

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

RIULVY 174 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 348,4 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
56 стомашно-устойчиви твърди капсули
168 стомашно-устойчиви твърди капсули (3 x 56)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте контейнера със сушител. Сушителят трябва да остане в бутилката, докато се приемат всички капсули.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RIULVY 348 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ – БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 348,4 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
56 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте контейнера със сушител. Сушителите трябва да останат в бутилката, докато се приемат всички капсули.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 348,4 mg тегомилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула
56 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1947/003

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

RIULVY 348 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
тегомилфумарат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (EXP)

4. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули **RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули** тегомилфумарат

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява RIULVY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RIULVY
3. Как да приемате RIULVY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RIULVY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RIULVY и за какво се използва

Какво представлява RIULVY

RIULVY е лекарство, което съдържа активното вещество **тегомилфумарат**.

За какво се използва RIULVY

RIULVY се използва за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС) при пациенти на възраст 13 и повече години.

МС е хронично заболяване, което засяга централната нервна система (ЦНС), включително мозъка и гръбначния мозък. Пристъпно-ремитентната МС се характеризира с повтарящи се пристъпи (рецидиви) на симптоми от страна на нервната система. Симптомите са различни при отделните пациенти, но обикновено включват двигателни затруднения, чувство за загуба на равновесие и зрителни нарушения (например замъглено или двойно виждане). Тези симптоми могат да изчезнат напълно, когато пристъпът приключи, но някои проблеми могат да останат.

Как действа RIULVY

RIULVY изглежда действа, като не позволява на защитната система на организма да уврежда мозъка и гръбначния Ви мозък. Това също може да помогне да се забави бъдещо влошаване на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RIULVY

Не приемайте RIULVY

- ако сте алергични към **тегомилфумарат, сродни вещества (фумарати или естери на фумаровата киселина)** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако има съмнение че имате рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) или ако ПМЛ е била потвърдена.

Предупреждения и предпазни мерки

RIULVY може да повлияе броя на **белите кръвни клетки, бъбреците и черния Ви дроб**. Преди да започнете лечението с RIULVY, Вашият лекар ще Ви направи изследване на кръвта, за да определи броя на белите Ви кръвни клетки и да провери дали бъбреците и черният Ви дроб работят правилно. Лекарят ще провежда тези изследвания периодично по време на лечението. Ако броят на белите Ви кръвни клетки намалее по време на лечението, Вашият лекар може да реши да назначи извършване на допълнителни изследвания или да прекъсне лечението Ви.

Ако смятате, че Вашата МС се влошава (например имате слабост или промени в зрението) или ако забележите нови симптоми, говорете с Вашия лекар веднага, защото те може да са симптоми на рядка инфекция на мозъка, наречена ПМЛ. ПМЛ е сериозно заболяване, което може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете RIULVY, ако имате:

- тежко **бъбречно** заболяване
- тежко **чернодробно** заболяване
- заболяване на **стомаха** или **червата**
- сериозна **инфекция** (например пневмония)

При лечението с RIULVY може да се появи херпес зостер. В някои случаи настъпват сериозни усложнения. **Трябва да информирате Вашия лекар незабавно**, ако подозирате, че имате симптоми на херпес зостер.

Съобщавано е рядко, но тежко бъбречно увреждане, наречено синдром на Фанкони при лекарство, съдържащо диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина, използвани за лечение на псориазис (заболяване на кожата). Ако забележите, че отделяте повече урина, по-жадни сте и пиете повече течности от обичайното, мускулите Ви изглеждат по-слаби, получите счупване на кост или просто имате болки, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да може това да се проучи по-подробно.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 13-годишна възраст, защото липсват данни при тази възрастова група.

Други лекарства и RIULVY

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, по-специално:

- лекарства, които съдържат естери на **фумаровата киселина** (фумарати), използвани за лечение на псориазис;
- **лекарства, които повлияват имунната система на организма**, включително лекарства за химиотерапия, имуносупресори или други лекарства, използвани за лечение на МС;
- **лекарства, които засягат бъбреците**, включително някои **антибиотици** (използвани за лечение на инфекции), „отводняващи таблетки“ (*диуретици*), **някои видове болкоуспокояващи** (например ибупрофен и други подобни противовъзпалителни средства, както и лекарства, закупени без рецепта от лекар) и лекарства, съдържащи **литий**;
- приемът на RIULVY с определени видове ваксини (*живи ваксини*) може да Ви причини инфекция и следователно трябва да се избягва. Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да се прилагат други видове ваксини (*неживи ваксини*).

RIULVY с алкохол

Консумацията на по-голямо количество (повече от 50 ml) силни алкохолни напитки (повече

от 30% обемно съдържание на алкохол, например спиртни напитки) трябва да се избягва в рамките на час от приема на RIULVY, тъй като алкохолът може да взаимодейства с това лекарство. Това може да предизвика възпаление на стомаха (*гастрит*), особено при хора, които вече са предразположени към гастрит.

Бременност и кърмене

Бременност

Има ограничена информация относно ефектите на това лекарство върху нероденото дете при използване по време на бременност. Не използвайте лекарството, ако сте бременна, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар и това лекарство не е абсолютно необходимо за Вас.

Кърмене

Не е известно дали активното вещество на RIULVY преминава в кърмата. Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да спрете да кърмите или да спрете да използвате RIULVY. Това включва преценка за ползата от кърменето за детето Ви спрямо ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква RIULVY да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

RIULVY съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате RIULVY

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Начална доза:

Препоръчителната начална доза е 174 mg два пъти дневно.

Приемайте тази начална доза през първите 7 дни, след това приемайте стандартната доза.

Стандартна доза:

Препоръчителната поддържаща доза е 348 mg два пъти дневно.

RIULVY е за перорално приложение.

Гълтайте всяка капсула цяла с малко вода. Не трябва да разделяте, чупите, разтваряте, смучете или дъвчете капсулата, тъй като това може да увеличи някои нежелани реакции.

Приемайте RIULVY с храна – това може да помогне за намаляване на много честите нежелани реакции (изброени в точка 4).

Ако сте приели повече от необходимата доза RIULVY

Ако сте приели твърде много капсули, **уведомете незабавно Вашия лекар**. Възможно е да получите нежелани реакции, подобни на описаните по-долу в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете RIULVY

Не вземайте двойна доза, **за да компенсирате пропуснатата доза**.

Можете да приемете пропуснатата доза, ако остават най-малко 4 часа до следващата Ви доза. В противен случай изчакайте до следващата планирана доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) и по-нисък брой лимфоцити

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на ПМЛ (с неизвестна честота).

RIULVY може да понижи броя на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки). Наличието на намален брой бели кръвни клетки може да повиши риска от инфекции при Вас, включително риска от рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт. ПМЛ е настъпвала след 1 до 5 години лечение и затова Вашият лекар трябва да продължи да следи броя на Вашите бели кръвни клетки в хода на лечението Ви, а Вие трябва да наблюдавате за потенциални симптоми на ПМЛ, както са описани по-долу. Рискът от ПМЛ може да е по-висок, ако преди сте приемали лекарство, което влошава функцията на имунната система на организма.

Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват тези на пристъп на МС. Те могат да включват новопоявила се или влошаваща се слабост в едната страна на тялото, непохватност, промени в зрението, мисленето или паметта, обърканост, промени на личността или затруднения в говора и общуването, траещи повече от няколко дни.

Затова е много важно да разговаряте възможно най-скоро с Вашия лекар, ако смятате, че Вашата МС се влошава или забележите нови симптоми по време на лечението. Разговаряйте за лечението си и с Вашия партньор или с лицата, които се грижат за Вас. Може да се появят симптоми, на които Вие може да не обърнете внимание.

→ **Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате който и да е от тези симптоми**

Тежки алергични реакции

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на тежките алергични реакции (с неизвестна честота).

Почервяването на лицето или тялото (*енхимоза*) е много честа нежелана реакция. Въпреки това, ако зачервяването е придружено от червен обрив или уртикария и имате който и да е от следните симптоми:

- оток на лицето, устните, устата или езика (*ангиоедем*)
- хрипове, затруднено дишане или задух (*диспнея, хипоксия*)
- замайване или загуба на съзнание (*хипотония*),

това може да представлява тежка алергична реакция (*анафилаксия*).

→ **Спрете приема на RIULVY и се свържете незабавно с лекар**

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- почервяване на лицето или тялото, усещане за затопляне, горещина, парене или сърбеж (*зачервяване*)

- редки изпражнения (*диария*)
- гадене
- болка в стомаха или спазми.

→ **Приемът на Вашето лекарство с храна** може да помогне за намаляване на гореописаните нежелани реакции

Вещества, наречени кетони, които се произвеждат естествено в организма, много често се установяват при изследванията на урината по време на приема на RIULVY.

Говорете с Вашия лекар как да се справите с тези нежелани реакции. Вашият лекар може да намали дозата Ви. Не намалявайте дозата си, освен ако лекарят не Ви каже да го направите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на лигавицата на червата (*гастроентерит*)
- повръщане
- лошо храносмилане (*диспепсия*)
- възпаление на лигавицата на стомаха (*гастрит*)
- стомашно-чревно нарушение
- усещане за парене
- горещи вълни, усещане за топлина
- сърбеж по кожата (*пруритус*)
- обрив
- розови или червени петна по кожата (*еритем*)
- косопад (*алопеция*)

Нежелани реакции, които може да се установят при изследвания на кръвта или урината Ви

- ниски нива на белите кръвни клетки (лимфопения, левкопения) в кръвта. Намаленият брой на белите кръвни клетки означава, че тялото Ви разполага с по-малки възможности да се бори с инфекции. Ако имате сериозна инфекция (например пневмония), говорете незабавно с Вашия лекар.
- белтъци (*албумин*) в урината
- повишаване на нивата на чернодробните ензими (*АЛАТ, АСАТ*) в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- алергични реакции (*свръхчувствителност*)
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- възпаление на черния дроб и повишение в нивата на чернодробните ензими (*АЛАТ или АСАТ в комбинация с билирубин*)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- херпес зостер със симптоми, като например мехури, парене, сърбеж или болка по кожата, обикновено от едната страна на горната част на тялото или лицето, и други симптоми като треска и слабост през ранните фази на инфекцията, последвани от скованост, сърбеж или червени петна и силна болка
- хрема (*ринорея*)

Деца (на възраст 13 и повече години) и юноши

Изброените по-горе нежелани реакции се отнасят също и за деца и юноши.

Някои нежелани реакции се съобщават по-често при деца и юноши, отколкото при възрастни, например главоболие, болка в стомаха или стомашни спазми, повръщане, болка в гърлото, кашлица и болезнена менструация.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Съобщавайки нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RIULVY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката или блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За бутилки от HDPE: Не гълтайте контейнерите със сушител. Сушителя(ите) трябва да остане(ат) в бутилката, докато се приемат всички капсули.

За бутилки от HDPE: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

За блистер от oPA/алуминий/PVC- алуминий: Да не се съхранява над 30 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RIULVY

- Активното вещество е тегомилфумарат.
RIULVY 174 mg: Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 174,2 mg тегомилфумарат.
RIULVY 348 mg: Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 348,4 mg тегомилфумарат.
- Другите съставки включват микрокристална целулоза (E461i), кроскармелоза натрий (E466) (практически не съдържа натрий, вижте точка 2), талк, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470c), талк, хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), триетилцитрат (E1505), съполимер на метакрилова киселина – етилакрилат (1:1), поли(винилов алкохол) (E1203), макрогол, желатин (E428), титанов диоксид (E171), брилянтно синьо FCF (E133), жълт железен оксид (E172), шеллак, калиев хидроксид, пропиленгликол (E1520).

Как изглежда RIULVY и какво съдържа опаковката

Бутилки от HDPE

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули са светлосиньо-бели непрозрачни капсули с отпечатан надпис „174“, които се предлагат в опаковки, съдържащи 14 стомашно-устойчиви твърди капсули с един контейнер със сушител на бутилка.

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули са светлосини непрозрачни капсули с отпечатан надпис „348“, които се предлагат в опаковки, съдържащи 56 или 168 стомашно-устойчиви твърди капсули с два контейнера със сушител на бутилка.

Не поглъщайте контейнера(ите) със сушител.

Блистер от oPA/алуминий/PVC-алуминий

RIULVY 174 mg стомашно-устойчиви твърди капсули са светлосиньо-бели непрозрачни капсули с отпечатан надпис „174“, които се предлагат в опаковки, съдържащи 14 стомашно-устойчиви твърди капсули.

RIULVY 348 mg стомашно-устойчиви твърди капсули са светлосини непрозрачни капсули с отпечатан надпис „348“, които се предлагат в опаковки, съдържащи 56 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания
Tel: +34 93 475 96 00
Имейл: medinfo@neuraxpharm.com

Производител

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Малта

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания
Tel: +34 93 475 96 00
Имейл: medinfo@neuraxpharm.com

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

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