

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.
(174 mg tegomil-fumarátu odpovídá 120 mg dimethyl-fumarátu)

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.
(348 mg tegomil-fumarátu odpovídá 240 mg dimethyl-fumarátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Světle modré a bílé enterosolventní tvrdé želatinové tobolky, velikost 0, o rozměru přibližně 21 mm, s bílým potiskem „174“ na těle tobolky obsahující světle žluté mini tablety.

348mg enterosolventní tvrdé tobolky

Světle modré enterosolventní tvrdé želatinové tobolky, velikost 00, o rozměru přibližně 24 mm, s bíle vytištěnou číslicí „348“ na těle tobolky obsahující světle žluté mini tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RIULVY je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 13 let s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RR RS).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Počáteční dávka je 174 mg dvakrát denně. Po 7 dnech se dávka zvýší na doporučenou udržovací dávku 348 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

V případě, že pacient vynechá dávku, nesmí užít dvojnásobnou dávku. Pacient může vynechanou dávku užít pouze v případě, že mezi dávkami bude časový odstup 4 hodin. V opačném případě musí pacient počkat a užít až následující plánovanou dávku.

Dočasné snížení dávky na 174 mg dvakrát denně může omezit výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků. Během 1 měsíce by měla být obnovena doporučená udržovací dávka 348 mg dvakrát denně.

Tegomil-fumarát se doporučuje podávat s jídlem (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých dochází ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům či zrudnutí (návalům horka), může podávání tegomil-fumarátu s jídlem zlepšit snášenlivost (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie tegomil-fumarátu zahrnovaly pouze omezený počet pacientů ve věku od 55 let, přičemž nebyl zahrnut dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné stanovit, zda reagují odlišně než mladší pacienti (viz bod 5.2). Vzhledem k charakteru působení léčivé látky neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin a jater

Tegomil-fumarát nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater. Na základě výsledků farmakologických klinických studií není nutno upravovat dávkování (viz bod 5.2). Při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či jater je nicméně nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Dávkování u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku od 13 let je stejné. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí ve věku do 13 let ještě nebyly stanoveny.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolka se musí spolknout v celku. Tobolka nebo její obsah se nesmí drtit, dělit, rozpouštět, cucat ani žvýkat, protože enterosolventní potah minitablot brání dráždivým účinkům na gastrointestinální trakt.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Suspektní nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tegomil-fumarát a dimethyl-fumarát jsou po perorálním podání metabolizovány na monomethyl-fumarát (viz bod 5.2). Očekává se, že rizika spojená s tegomil-fumarátem budou podobná rizikům hlášeným pro dimethyl-fumarát, i když ne všechna níže uvedená rizika byla pozorována konkrétně u tegomil-fumarátu.

Krevní/laboratorní testy

Funkce ledvin

V klinických studiích byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem zjištěny změny hodnot laboratorních vyšetření ledvin (viz bod 4.8). Klinický význam těchto změn není znám. Doporučuje se provést kontrolu funkce ledvin (např. kreatinin, močovinový dusík v krvi a urinalýza) před zahájením léčby, po třech a šesti měsících léčby, poté každých 6-12 měsíců a dle klinické indikace.

Funkce jater

Léčba dimethyl-fumarátem může mít za následek poškození jater indukované užíváním léku, zahrnující zvýšení hladin jaterních enzymů (≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot (Upper Limit of Normal, ULN)) a zvýšení hladin celkového bilirubinu (≥ 2 ULN). K nástupu může dojít v řádu dnů, několika týdnů nebo později. Po přerušení léčby byl pozorován ústup nežádoucích účinků. Před zahájením léčby a v průběhu léčby, dle klinické indikace, se doporučuje stanovit sérové hladiny aminotransferáz (např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubinu.

Lymfocyty

U pacientů léčených tegomil-fumarátem může dojít k rozvoji lymfopenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby tegomil-fumarátem se musí zjistit aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů.

Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby třeba důkladně zvážit možné příčiny. Tegomil-fumarát nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet lymfocytů, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat s opatrností. Léčba tegomil-fumarátem se nemá zahajovat u pacientů s těžkou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po zahájení terapie musí být každé 3 měsíce vyšetřen celkový krevní obraz včetně lymfocytů.

U pacientů s lymfopenií se doporučuje dbát zvýšené ostražitosti vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):

- U pacientů s prolongovanou těžkou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$), jež přetrvává více než 6 měsíců, je třeba léčbu ukončit.
- U pacientů se setrvalým středně těžkým poklesem absolutního počtu lymfocytů na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajícím déle než 6 měsíců je třeba znovu posoudit poměr přínosů a rizik léčby.
- U pacientů, u nichž je počet lymfocytů nižší než dolní hranice normálních hodnot (LLN), definované referenčním rozmezím dané místní laboratoře, se doporučuje pravidelně kontrolovat absolutní počet lymfocytů. Je potřeba zvážit další faktory, které mohou ještě zvyšovat individuální riziko PML (viz odstavec týkající se PML níže).

Je třeba sledovat počty lymfocytů až do zotavení (viz bod 5.1). Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu tegomil-fumarátem či nikoli.

Vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR)

Před zahájením léčby je třeba mít k dispozici výchozí, referenční MR (obvykle ne starší než 3 měsíce). V souladu s národními a místními doporučeními je třeba zvážit, zda je vhodné zařadit další MR vyšetření. U pacientů s vyšším rizikem PML lze zařazení MR vyšetření zvážit jako součást vigilančního programu. V případě klinického podezření na PML je pro diagnostické potřeby třeba okamžitě provést MR.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly hlášeny případy PML (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být fatální nebo může vést k vážnému zdravotnímu postižení.

Případy PML se vyskytly u pacientů s lymfopenií (počet lymfocytů nižší než LLN), kteří byli léčeni dimethyl-fumarátem a jinými léčivými přípravky obsahujícími fumaráty. Prolongovaná středně těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem, nicméně toto riziko nelze vyloučit ani u pacientů s lehkou lymfopenií.

Další faktory, které mohou přispívat ke zvýšenému riziku PML v souvislosti s lymfopenií jsou:

- trvání terapie tegomil-fumarátem. Případy PML se objevily přibližně po 1 až 5 letech léčby, ačkoli přesný vztah s trváním léčby není znám.
- Výrazný pokles počtu CD4+ a zvláště CD8+ T-lymfocytů, které jsou důležité pro obranyschopnost (viz bod 4.8), a
- předchozí imunosupresivní nebo imunomodulační léčba (viz níže).

Je třeba, aby lékař pacienta vyšetřil z hlediska toho, zda příznaky naznačují neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo mohou naznačovat přítomnost PML.

Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML je nutné přerušit podávání tegomil-fumarátu a provést příslušná diagnostická vyšetření, včetně stanovení JCV DNA v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid, CSF) metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR). Příznaky PML mohou být podobné jako relaps RS. Typické příznaky související s PML jsou různorodé, rozvíjejí se po dobu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla, nemotornost končetin, poruchy zraku a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti. Zvláštní pozornost mají přitom lékaři věnovat těm příznakům naznačujícím přítomnost PML, kterých si pacient nemusí všimnout. Pacienty je rovněž třeba poučit, aby o své léčbě informovali svého partnera/partnerku či pečovatele, neboť ti si mohou všimnout příznaků, jichž si pacient nebude vědom.

PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost stanovení protilátek proti JCV v séru nebyl hodnocen u pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Dále je třeba poznamenat, že negativní výsledek stanovení protilátek proti JCV (při normálním počtu lymfocytů) možnost následné infekce JCV nevylučuje.

Dojde-li u pacienta k rozvoji PML, musí být podávání tegomil-fumarátu trvale ukončeno.

Předchozí léčba imunosupresivou nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost tegomil-fumarátu u pacientů přecházejících z jiných terapií modifikujících průběh onemocnění. Je možné, že k rozvoji PML u pacientů léčených tegomil-fumarátem přispívá i předchozí imunosupresivní terapie.

Případy PML se vyskytly u pacientů dříve léčených natalizumabem, u něž PML představuje jedno ze stanovených rizik. Lékaři si mají být vědomi toho, že případy PML, které se vyskytnou po nedávném vysazení natalizumabu, nemusí být provázeny lymfopenií.

Kromě toho se většina potvrzených případů PML při léčbě dimethyl-fumarátem vyskytla u pacientů dříve léčených imunomodulátory.

Při přechodu pacientů z jiné choroby modifikující terapie na tegomil-fumarát je třeba vzít v úvahu poločas a způsob účinku jiné terapie, aby se zabránilo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS. Před zahájením léčby tegomil-fumarátem a pravidelně během léčby se doporučuje vyšetřit kompletní krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater

Tegomil-fumarát nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto je třeba při zvažování léčby u těchto pacientů postupovat opatrně (viz bod 4.2).

Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

Tegomil-fumarát nebyl zkoumán u pacientů se závažným aktivním gastrointestinálním onemocněním. Proto je třeba u těchto pacientů postupovat opatrně.

Zrudnutí (návaly horka)

V klinických studiích uvádělo 34 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem, že pociťují zrudnutí (návaly horka). Většina pacientů, kteří zrudnutí (návaly horka) pociťovali, uváděla, že návaly jsou mírného nebo středně závažného charakteru. Údaje ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. U pacientů s neúnosnými návaly zrudnutí může být prospěšná krátkodobá léčba 75 mg kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu (viz bod 4.5). Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky se výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka) v průběhu léčebného období snížily.

V klinických studiích uváděli 3 pacienti z celkového počtu 2 560 pacientů léčených dimethyl-fumarátem, že pociťují závažné zrudnutí (návaly horka), které pravděpodobně představovaly hypersenzitivní či anafylaktoidní reakci. Tyto nežádoucí účinky nebyly život ohrožující, ale měly za následek hospitalizaci. Lékaři i pacienti si mají být v případně závažných zrudnutí (návalů horka) této možnosti vědomi (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anafylaxe/anafylaktoidní reakce po podání dimethyl-fumarátu. Příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, hypoxii, hypotenzi, angioedém, vyrážku nebo kopřivku. Mechanismus anafylaxe indukované dimethyl-fumarátem není znám.

Reakce se zpravidla objevují po první dávce, mohou se ale objevit také kdykoliv v průběhu léčby a mohou být závažné a život ohrožující. Pacienti musí být poučeni, aby přestali tegomil-fumarát užívat a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky nebo příznaky anafylaxe. Léčba nemá být znovu zahájena (viz bod 4.8).

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem podobný jako ve skupině s placebem. Pokud však u pacienta dojde k výskytu závažné infekce, je vzhledem k imunomodulačním účinkům tegomil-fumarátu (viz bod 5.1) nutné zvážit přerušení léčby a před obnovením léčby opětovně zvážit možné přínosy i rizika. Pacienti léčení tegomil-fumarátem musí být poučeni, že příznaky infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnou infekcí nesmí být léčba tegomil-fumarátem zahájena, dokud infekce neodezní.

Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů s počtem lymfocytů $< 0,8 \times 10^9/l$ nebo $< 0,5 \times 10^9/l$ (viz bod 4.8). Pokud terapie pokračuje při středně těžké až těžké, prolongované lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně PML (viz bod 4.4, odstavec PML).

Infekce virem herpes zoster

U dimethyl-fumarátu se vyskytly případy infekce virem herpes zoster. Většina těchto případů nebyla závažná, byly však hlášeny i závažné případy, včetně diseminované infekce virem herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neuroinfekce způsobené virem herpes zoster, meningoencefalitidy způsobené virem herpes zoster a meningomyelitidy způsobené virem herpes zoster. Tyto příhody se mohou vyskytnout kdykoli během léčby. U pacientů užívajících dimethyl-fumarát je třeba sledovat případné známky a příznaky infekce virem herpes zoster, zejména pokud je u nich hlášena souběžná lymfocytopenie. V případě výskytu infekce virem herpes zoster je třeba podat vhodnou léčbu. U pacientů se závažnými infekcemi zvažte pozastavení léčby až do odeznění infekce (viz bod 4.8).

Zahájení léčby

Léčbu je nutné zahajovat postupně, aby se snížil výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Fanconiho syndrom

Při používání léčivého přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové byly hlášeny případy Fanconiho syndromu. Vzhledem k tomu, že Fanconiho syndrom bývá obvykle reverzibilní, časná diagnóza syndromu a ukončení léčby tegomil-fumarátem jsou důležitými kroky k zabránění následného poškození ledvin a osteomalacie. Nejdůležitějšími známkami jsou proteinurie, glykosurie (s normálními hladinami glykemie), hyperaminoacidurie a fosfaturie (může se vyskytovat souběžně s hypofosfatemii). Při progresi se mohou objevit příznaky jako polyurie, polydipsie a slabost proximálních svalů. Ve vzácných případech se může objevit hypofosfatemická osteomalacie s nelokalizovanou kostní bolestí, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v séru a únavové zlomeniny.

Důležité je, že Fanconiho syndrom se může objevit i bez zvýšených hladin kreatininu či nízké glomerulární filtrace. V případě nejasných příznaků je nutné vzít Fanconiho syndrom v potaz a provést příslušná vyšetření.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je kvalitativně podobný u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými, a proto se varování a opatření vztahují i na dětské pacienty. Kvantitativní rozdíly v bezpečnostním profilu viz bod 4.8.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Chemoterapie, terapie imunosupresivní nebo kortikosteroidy

Tegomil-fumarát nebyl hodnocen v kombinaci s chemoterapií či imunosupresivní léčbou, a proto je při souběžném podávání nutno postupovat s opatrností. V klinických studiích roztroušené sklerózy nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobě nasazenými intravenózními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

Vakcíny

Během léčby tegomil-fumarátem je možné zvážit souběžné podávání neživých vakcín v souladu s národními vakcinačními programy. V klinické studii s celkovým počtem 71 pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou vedla léčba dimethyl-fumarátem v dávce 240 mg podávané dvakrát denně nejméně po dobu 6 měsíců ($n = 38$) nebo nepegylovaným interferonem nejméně po dobu 3 měsíců ($n = 33$) ke srovnatelné imunitní odpovědi (definované jako ≥ 2 násobné zvýšení postvakcinačního titru oproti titru před vakcinací) na podání tetanového toxoidu (recall antigenu) a konjugované polysacharidové vakcíny proti meningokokovým nákazám skupiny C (neoantigenu), zatímco imunitní odpověď na různé sérotypy nekonjugované 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny (na T-buňkách nezávislého antigenu) se u obou léčebných skupin lišila. Pozitivní imunitní odpovědi, definované jako ≥ 4 násobné zvýšení titru protilátek na tři vakcíny, bylo dosaženo u menšího počtu pacientů v obou léčebných skupinách. Malé numerické rozdíly v odpovědi na tetanový toxoid a pneumokokový polysacharid sérotypu 3 byly zaznamenány ve prospěch skupiny léčené nepegylovaným interferonem.

Klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti živých atenuovaných vakcín u pacientů užívajících tegomil-fumarát nejsou dostupné. Živé vakcíny mohou zvýšit riziko klinické infekce a pacientům léčeným tegomil-fumarátem mají být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převyšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

Jiné deriváty kyseliny fumarové

Během léčby se nedoporučuje souběžně užívat jiné deriváty (topické či systémové) kyseliny fumarové.

Než se dimethyl-fumarát v lidském těle dostane do krevního oběhu, dochází k jeho rozsáhlé metabolizaci esterázami. K další metabolizaci dochází v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Studie CYP inhibice *in vitro*, indukční studie, studie P-glykoproteinu ani studie proteinové vazby dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu (primárního metabolitu tegomil-fumarátu a dimethyl-fumarátu) nezjistily potenciální rizika interakcí.

Účinky jiných látek na dimethyl-fumarát

Léčivé přípravky běžně podávané pacientům s roztroušenou sklerózou, intramuskulární interferon beta-1a a glatiramer-acetát, byly klinicky zkoušeny pro zjištění potenciální interakce s dimethyl-fumarátem. Změna farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu zjištěna nebyla.

Důkazy ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky nevedlo podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu 30 minut před podáním dimethyl-fumarátu po dobu 4 dní nebo 4 týdnů, ke změně farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu. U pacientů s relaps-remitentní RS je nutné před souběžným podáním tegomil-fumarátu s kyselinou acetylsalicylovou zvážit potenciální rizika spojená s touto léčbou. Dlouhodobé (> 4 týdny) nepřetržité užívání kyseliny acetylsalicylové nebylo hodnoceno (viz body 4.4 a 4.8).

Souběžná léčba s nefrotoxickými léčivými přípravky (jako jsou aminoglykosidy, diuretika, nesteroidní antiflogistika či lithium) může u pacientů užívajících tegomil-fumarát vést ke zvýšení výskytu renálních nežádoucích účinků (např. proteinurie, viz bod 4.8) (viz bod 4.4 Krevní/laboratorní testy).

Konzumace středně velkého množství alkoholu neovlivnila expozici dimethyl-fumarátu a nebyla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. Během jedné hodiny po užití dimethyl-fumarátu je nutné se vyhnout konzumaci velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30 objemových % alkoholu), protože alkohol může vést ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Účinky dimethyl-fumarátu na jiné látky

Ačkoli nebyly provedeny studie s tegomil-fumarátem, indukční studie CYP *in vitro* neprokázaly vzájemné působení mezi dimethyl-fumarátem a perorální antikoncepcí. Souběžné podávání dimethyl-fumarátu s kombinovanou perorální antikoncepcí (norgestimát a ethinylestradiol) v *in vivo* studii nevyvolalo žádné významné změny v expozici perorální antikoncepci. Studie interakcí s perorální antikoncepcí obsahující jiné progestogeny nebyly provedeny, avšak nepředpokládá se, že by tegomil-fumarát měl vliv na jejich expozici.

Pediatrická populace

Studie interakcí s dimethyl-fumarátem byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tegomil-fumarátu u těhotných žen. Na základě těhotenského registru a spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh jsou k dispozici údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300 až 1 000 ukončených těhotenství). V těhotenském registru pro dimethyl-fumarát bylo zdokumentováno 289 prospektivně shromážděných ukončených těhotenství u pacientek s RS vystavených v průběhu těhotenství účinkům dimethyl-fumarátu. Medián délky expozice dimethyl-fumarátu byl 4,6 gestačního týdne, přičemž po šestém gestačním týdnu (44 ukončených těhotenství) byla expozice omezená. Expozice dimethyl-fumarátu v takto rané fázi těhotenství nenaznačuje žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu dimethyl-fumarátu ve srovnání s běžnou populací. Riziko delší expozice dimethyl-fumarátu nebo expozice v pozdějších stádiích těhotenství není známo.

Studie dimethyl-fumarátu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání tegomil-fumarátu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Tegomil-fumarát lze v těhotenství použít pouze v nevyhnutelných případech a tehdy, převažují-li potenciální přínosy pro pacientku nad potenciálními riziky pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tegomil-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání tegomil-fumarátu.

Fertilita

Údaje o účincích tegomil-fumarátu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje z předklinických studií s jinou látkou, dimethyl-fumarátem, nenaznačují, že by přípravek snižoval fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tegomil-fumarát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Po perorálním podání jsou tegomil-fumarát a dimethyl-fumarát rychle metabolizovány na monomethyl-fumarát, než se dostanou do krevního oběhu, nežádoucí účinky po metabolizaci jsou podobné.

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zrudnutí (návaly horka) (35 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (tzn. průjem (14 %), nauzea (12 %), bolest břicha (10 %), bolest v horní části břicha (10 %)). Zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální příznaky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, kteří zrudnutí a gastrointestinální příznaky pociťují, tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby dimethyl-fumarátem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby (výskyt > 1 %) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem jsou zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (4 %).

V klinických studiích kontrolovaných placebem stejně jako v nekontrolovaných studiích byl dimethyl-fumarát podáván celkem 2 513 pacientům po dobu až 12 let, přičemž souhrnná doba expozice byla ekvivalentní délce 11 318 pacientoroků. Celkem 1 169 pacientům byl dimethyl-fumarát podáván po dobu nejméně 5 let a 426 pacientům byl dimethyl-fumarát podáván po dobu nejméně 10 let. Výsledky nekontrolovaných klinických studií odpovídají výsledkům klinických studií kontrolovaných placebem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které vycházejí z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení, jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je vyjádřena podle následujících kategorií:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Gastroenteritida	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Není známo
	Herpes zoster	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie	Časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Anafylaxe	Není známo
	Dyspnoe	Není známo
	Hypoxie	Není známo
	Hypotenze	Není známo
	Angioedém	Není známo
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka)	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Gastritida	Časté
	Gastrointestinální porucha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté
	Polékové poškození jater	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopecie	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Časté

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Ketony naměřené v moči	Velmi časté
	Přítomnost albuminu v moči	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zrudnutí (návaly horka)

V placebem kontrolovaných studiích se zvýšil výskyt zrudnutí (34 % oproti 4 %) a návalů horka (7 % oproti 2 %) u pacientů léčených dimethylfumarátem ve srovnání s placebem. Zrudnutí je většinou popisováno jako zčervenání nebo nával horka, ale může zahrnovat další příznaky (např. pocit tepla, zčervenání, svědění a pocit pálení). Zrudnutí (návaly horka) se častěji vyskytují na začátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zrudnutí (návaly horka) zaznamenány, se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírného či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených dimethyl-fumarátem 3 % léčbu z důvodů zrudnutí (návalů horka) ukončilo. Výskyt závažných zrudnutí vyznačujících se generalizovaným erytémem, vyrážkou a/nebo pruritem se objevil u méně než 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinální poruchy

Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. průjem [14 % vs. 10 %], nauzea [12 % vs. 9 %], bolest v horní části břicha [10 % vs. 6 %], bolest břicha [9 % vs. 4 %], zvracení [8 % vs. 5 %] a dyspepsie [5 % vs. 3 %]) byla ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem vyšší ve srovnání se skupinou s placebem. Gastrointestinální nežádoucí účinky se většinou začínou vyskytovat v první fázi léčby (typicky během prvního měsíce) a u pacientů vykazujících gastrointestinální příznaky se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat přechodně v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů byly gastrointestinální příznaky mírného nebo středně závažného charakteru. Čtyři procenta (4 %) pacientů léčbu dimethyl-fumarátem z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků ukončilo. Výskyt závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků včetně gastroenteritidy a gastritidy byla prokázána u 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz bod 4.2).

Funkce jater

Na základě údajů z placebem kontrolovaných studií vykazovala většina pacientů, u kterých došlo ke zvýšení jaterních aminotransferáz, hodnoty odpovídající méně než 3násobku horní hranice normálních hodnot (ULN). Nárůst výskytu zvýšení jaterních aminotransferáz u pacientů při léčbě dimethyl-fumarátem ve srovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán většinou během prvních šesti měsíců léčby. Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) $\geq$ 3násobek ULN byla zaznamenána u 5 % resp. 2 % pacientů na placebo a u 6 % resp. 2 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. K ukončení léčby z důvodu zvýšených jaterních aminotransferáz došlo v < 1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených dimethyl-fumarátem nebo placebem. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin aminotransferáz $\geq$ 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN.

V období po uvedení přípravku na trh byly po podání dimethyl-fumarátu hlášeny případy zvýšení hladin jaterních enzymů a poškození jater indukovaného lékem (zvýšení hladin aminotransferáz $\geq$ 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN), které ustoupily po přerušení léčby.

Lymfopenie

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů (> 98 %) před zahájením léčby normální hodnoty lymfocytů. Při léčbě dimethyl-fumarátem klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně

30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$ byly prokázány u < 1 % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. U jednoho pacienta léčeného dimethyl-fumarátem byl zjištěn počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, kdežto u pacientů léčených placebem se tato hodnota neobjevila.

V klinických hodnoceních (kontrolovaných i nekontrolovaných) se lymfopenie (definovaná v těchto klinických hodnoceních jako $< 0,91 \times 10^9/l$) vyskytla u 41 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Lehká lymfopenie (počet lymfocytů $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $< 0,91 \times 10^9/l$) byla pozorována u 28 % pacientů; středně těžká lymfopenie (počet lymfocytů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 11 % pacientů; těžká lymfopenie (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 2 % pacientů. Ve skupině s těžkou lymfopenií zůstávala v době pokračování léčby většina počtů lymfocytů na úrovni $< 0,5 \times 10^9/l$.

Dále v nekontrolované prospektivní studii po uvedení přípravku na trh bylo ve 48. týdnu léčby dimethyl-fumarátem ($n = 185$) zaznamenáno středně závažné snížení počtu CD4+ T-lymfocytů (počty $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až $< 0,4 \times 10^9/l$) až u 37 % pacientů a závažné snížení ($< 0,2 \times 10^9/l$) až u 6 % pacientů, zatímco počet CD8+ T-lymfocytů se snížil častěji, a to až u 59 % pacientů s hodnotami $< 0,2 \times 10^9/l$ a u 25 % pacientů s hodnotami $< 0,1 \times 10^9/l$. V kontrolovaných i nekontrolovaných klinických studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu dimethyl-fumarátem s počtem lymfocytů pod LLN, sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na dolní hranici normálních hodnot (LLN) (viz bod 5.1).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U dimethyl-fumarátu byly hlášeny případy infekce virem Johna Cunninghama (JCV) způsobujícím progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) (viz bod 4.4). PML může být fatální nebo vést k vážnému zdravotnímu postižení. V jednom z klinických hodnocení došlo k rozvoji PML u jednoho pacienta užívajícího dimethyl-fumarát, který vykazoval prolongovanou těžkou lymfopenií (počet lymfocytů za dobu 3,5 roku převážně $< 0,5 \times 10^9/l$); případ byl fatální. Po uvedení přípravku na trh se PML vyskytovala rovněž v přítomnosti středně těžké a lehké lymfopenie ($> 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$, jak je definováno referenčním rozmezím místní laboratoře).

U několika případů PML, u nichž byly v době diagnózy PML určeny subpopulace T-lymfocytů, bylo zjištěno snížení počtu CD8+ T-lymfocytů na $< 0,1 \times 10^9/l$, zatímco pokles počtu CD4+ T-lymfocytů byl proměnlivý (v rozsahu od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) a více souvisel s celkovou závažností lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$). V důsledku toho se poměr CD4+ / CD8+ u těchto pacientů zvýšil.

Prolongovaná středně těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem, nicméně PML se vyskytla také u pacientů s lehkou lymfopenií. Většina případů z období po uvedení přípravku na trh se navíc vyskytla u pacientů ve věku > 50 let.

Infekce virem herpes zoster

V souvislosti s léčbou dimethyl-fumarátem byly hlášeny infekce virem herpes zoster. V probíhající prodloužené studii, ve které je léčeno 1 736 pacientů s RS, došlo přibližně u 5 % subjektů k jedné nebo více příhodám infekce virem herpes zoster, přičemž 42 % bylo mírných, 55 % středně závažných a 3 % byly závažné. Doba do nástupu od první dávky dimethyl-fumarátem se pohybovala přibližně od 3 měsíců do 10 let. Čtyři pacienti měli závažnou infekci virem herpes zoster, všechny byly vyléčeny. Většina subjektů, včetně těch, u kterých se vyskytla závažná infekce, měla počty lymfocytů nad dolní hranici normálních hodnot. U většiny subjektů, jejichž počty lymfocytů se zároveň pohybovaly pod LLN, byla lymfopenie vyhodnocena jako středně těžká nebo těžká. Po uvedení přípravku na trh byla většina případů infekce virem herpes zoster nezávažná a infekce odezněla s léčbou. K dispozici jsou jen omezené údaje o absolutním počtu lymfocytů (ALC) u pacientů s infekcí virem herpes zoster po uvedení přípravku na trh. Z hlášení však vyplývá, že většina pacientů měla středně těžkou lymfopenii ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) nebo těžkou lymfopenii ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) (viz bod 4.4).

Laboratorní abnormality

V placebem kontrolovaných studiích byla naměřena vyšší hodnota ketonů v moči (1+ nebo výše) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem (45 %) ve srovnání s placebovou skupinou (10 %). Nepříznivé klinické projevy s tím související však v rámci studií nebyly pozorovány.

Hladina 1,25-dihydroxyvitamínu D byla snížena u pacientů léčených dimethyl-fumarátem ve srovnání s placebovou skupinou (hodnota mediánu v procentech se u první skupiny snížila od výchozí úrovně po 2 letech podávání o 25 %, u placeba o 15 %) a hodnoty parathyroidního hormonu (PTH) se relativně zvýšily při podávání dimethyl-fumarátu oproti placebu (hodnota mediánu v procentech se zvýšila proti výchozí úrovni po 2 letech podávání o 29 %, u placeba o 15 %). Průměrné hodnoty obou parametrů zůstaly ve fyziologickém rozmezí.

Během prvních 2 měsíců léčby bylo pozorováno přechodné zvýšení průměrného počtu eozinofilů.

Pediatrická populace

V otevřeném, randomizovaném, aktivně kontrolovaném hodnocení s délkou trvání 96 týdnů byli pediatrickí pacienti s RR RS ($n = 7$ ve věku od 10 let do méně než 13 let a $n = 71$ ve věku od 13 let do méně než 18 let) léčeni dávkou 120 mg dvakrát denně po dobu 7 dní a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl podobný dříve pozorovanému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Design klinického hodnocení u pediatrické populace se lišil od designu placebem kontrolovaných klinických hodnocení u dospělých. Proto nelze vyloučit vliv uspořádání klinického hodnocení na numerické rozdíly v nežádoucích účincích mezi pediatrickou a dospělou populací.

Následující nežádoucí příhody byly hlášeny častěji (≥ 10 %) u pediatrické populace než u dospělé populace:

- Bolest hlavy byla hlášena u 28 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 36 % pacientů léčených interferonem beta-1a.
- Gastrointestinální poruchy byly hlášeny u 74 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 31 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem nejčastěji hlášeny bolest břicha a zvracení.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy byly hlášeny u 32 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 11 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem nejčastěji hlášeny orofaryngeální bolest a kašel.
- Dysmenorea byla hlášena u 17 % pacientek léčených dimethyl-fumarátem oproti 7 % pacientek léčených interferonem beta-1a.

V malé 24týdenní otevřené nekontrolované studii u pediatrických pacientů s RRMS ve věku 13 až 17 let (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbývající část léčby; bezpečnostní populace, $n=22$), následované 96týdenní prodlouženou studií (240 mg dvakrát denně; bezpečnost populace $n=20$), se bezpečnostní profil zdál podobný profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V hlášených případech předávkování byly popsány příznaky v souladu se známým profilem nežádoucích účinků přípravku. Nejsou známy žádné terapeutické zásahy napomáhající eliminaci

dimethyl-fumarátu a není známo ani žádné antidotum. V případě předávkování se doporučuje zahájit symptomatickou podpůrnou léčbu dle klinické indikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX10

Mechanismus účinku

Mechanismus terapeutického účinku tegomil-fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou není plně objasněn. Tegomil-fumarát působí prostřednictvím hlavního aktivního metabolitu, monomethyl-fumarátu. Předklinické studie ukazují, že farmakodynamické působení monomethyl-fumarátu je zřejmě primárně vyvoláno aktivací transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2 (Nuclear factor (erythroid- derived 2)-like 2). Dimethyl-fumarát prokazatelně u pacientů vyvolává up-regulaci Nrf2-dependentních antioxidačních genů (např. NAD(P)H dehydrogenáza, chinon 1; [NQO1]).

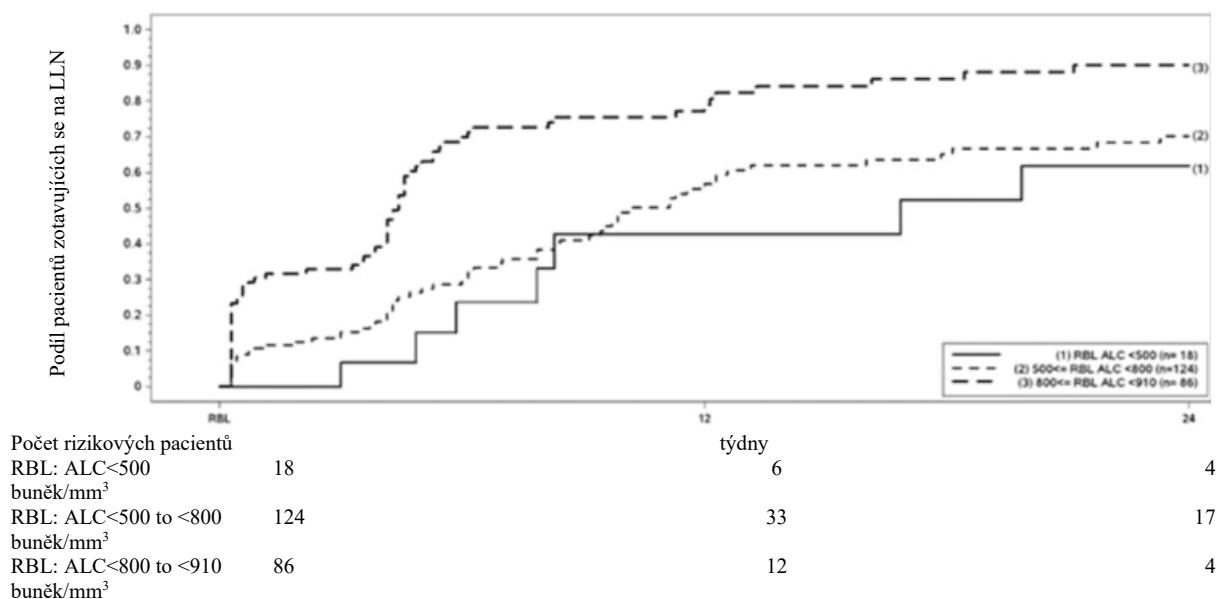
Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitní systém

Dimethyl-fumarát prokázal v předklinických i klinických studiích své protizánětlivé a imunomodulační účinky. Dimethyl-fumarát a monomethyl-fumarát, což je primární metabolit dimethyl-fumarátu a tegomil-fumarátu, významně potlačovaly aktivaci imunitních buněk a následné uvolňování prozánětlivých cytokinů při odpovědi na zánětlivé podněty v předklinických modelech. V rámci klinických studií s pacienty s lupénkou ovlivňoval dimethyl-fumarát fenotypy lymfocytů pomocí down-regulace prozánětlivých skupin cytokinů (T H1, T H17) a modulaci směrem k produkci protizánětlivých cytokinů (TH2). Dimethyl-fumarát má prokazatelně terapeutický účinek v mnohočetných modelech zánětlivého a neurozánětlivého poškození. Ve studiích fáze 3 (studie DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) došlo u pacientů s roztroušenou sklerózou při léčbě dimethyl-fumarátem ke snížení počtu lymfocytů v průměru přibližně o 30 % oproti výchozí hodnotě během prvního roku podávání s následným dosažením ustáleného stavu. V těchto studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu dimethyl-fumarátem s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (LLN, 910 lymfocytů/mm³), sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na LLN.

Obrázek 1 znázorňuje podíl pacientů, u kterých se na základě Kaplanovy-Meierovy metody odhaduje, že dosáhnou LLN bez prodloužené těžké lymfopenie. Výchozí hodnota zotavení (recovery baseline, RBL) byla definována jako poslední ALC při léčbě dimethyl-fumarátem před jejím ukončením. Odhadované podíly pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou lymfopenií při RBL, zotavujících se na úroveň LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) ve 12. týdnu a v 24. týdnu, jsou znázorněny v tabulkách 1, 2 a 3 s 95 % bodovými intervaly spolehlivosti (IS). Směrodatná odchylka odhadu funkce přežití dle Kaplanovy-Meierovy metody je stanovena na základě kalkulace pomocí Greenwoodova vzorce.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova metoda; podíl pacientů zotavujících se na LLN ≥ 910 lymfocytů/mm³ z výchozí hodnoty zotavení (RBL)



Tabulka 1: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů s lehkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku s lehkou lymfopenií ^a	Výchozí stav, n = 86	12. týden, n = 12	24. týden, n = 4
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95 % IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti s ALC < 910 a ≥ 800 lymfocytů/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Tabulka 2: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů se středně těžkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku se středně těžkou lymfopenií ^a	Výchozí stav, n = 124	12. týden, n = 33	24. týden, n = 17
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti s ALC < 800 a ≥ 500 lymfocytů/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Tabulka 3: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů s těžkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku s těžkou lymfopenií ^a	Výchozí stav, n = 18	12. týden, n = 6	24. týden, n = 4
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95 % IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti s ALC < 500 lymfocytů/mm³ při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tegomil-fumarát a dimethyl-fumarát jsou po perorálním podání rychle metabolizovány esterázami na stejný aktivní metabolit, monomethyl-fumarát, než se dostanou do krevního oběhu. Byla prokázána farmakokinetická srovnatelnost tegomil-fumarátu s dimethyl-fumarátem prostřednictvím analýzy expozice monomethyl-fumarátu (viz bod 5.2), proto se očekává, že profily účinnosti budou podobné. Také povaha, vzor a frekvence nežádoucích účinků hlášených z obou klíčových studií bioekvivalence byly podobné pro tegomil-fumarát a dimethyl-fumarát.

Klinické studie s dimethyl-fumarátem

U pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) byly provedeny dvě 2leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie (studie DEFINE s 1 234 pacienty a studie CONFIRM s 1 417 pacienty). Do studií nebyli zařazeni pacienti s progresivními formami RS.

Účinnost (viz tabulka 4) a bezpečnost byly prokázány u pacientů se skóre v rozsahu od 0 do 5 na Kurtzkeho rozšířené škále míry postižení (Expanded Disability Status Scale, EDSS), u kterých došlo alespoň k 1 relapsu během období jednoho roku před randomizací nebo u těch, kteří měli v průběhu 6 týdnů před randomizací výsledek vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) potvrzující nejméně jednu gadoliniem enhancující lézi (Gd+). Ve studii CONFIRM se zaslepeným hodnotitelem (tzn. lékař/zkoušející hodnotící odpověď na léčbu ve studii neví, jaká léčba byla použita) byl použit jako referenční komparátor glatiramer-acetát.

Ve studii DEFINE měli pacienti následující střední výchozí charakteristiky: věk 39 let, trvání onemocnění 7,0 let, skóre EDSS 2,0. Navíc 16 % pacientů mělo skóre EDSS > 3,5, 28 % mělo ≥ 2 relapsy v předchozím roce a 42 % dříve podstoupilo jinou schválenou léčbu RS. V MR kohortě mělo 36 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, ve výchozím stavu Gd+ léze (průměrný počet Gd+ lézí 1,4).

Ve studii CONFIRM měli pacienti následující medián výchozí charakteristiky: věk 37 let, trvání onemocnění 6,0 let, skóre EDSS 2,5. Navíc 17 % pacientů mělo skóre EDSS > 3,5, 32 % mělo ≥ 2 relapsy v předchozím roce a 30 % dříve podstoupilo jinou schválenou léčbu RS. V MR kohortě mělo 45 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, ve výchozím stavu Gd+ léze (průměrný počet Gd+ lézí 2,4).

Ve srovnání s placebem měli pacienti léčení dimethyl-fumarátem klinicky a statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru ve studii DEFINE, což byl poměr pacientů s relapsem po dvou letech léčby. Ke zlepšení došlo i u primárního cílového parametru studie CONFIRM, kterým byla hodnota roční frekvence relapsů (annualised relapse rate, ARR) po dvou letech léčby.

ARR pro glatiramer acetát a placebo byla ve studii CONFIRM 0,286 a 0,401, což odpovídá snížení o 29 % (p=0,013), což je v souladu se schválenými informacemi o předepisování.

Tabulka 4: Klinické a MR cílové parametry ve studiích DEFINE a CONFIRM

	Studie DEFINE		Studie CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Placebo	Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně	Glatiramer- acetát
Klinické cílové parametry^a					
Počet pacientů	408	410	363	359	350
Roční výskyt relapsů	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Poměr výskytu (95 % IS)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Počet relabujících	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**

Poměr rizik (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92) Studie DEFINE
Poměr pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 12 týdnů	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Poměr rizik (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 24 týdnů	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Poměr rizik (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Cílové parametry MR^b					
Počet pacientů	165	152	144	147	161
Průměrný (medián) počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí v průběhu 2 let	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Průměrný poměr lézí (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Průměrný (medián) počet Gd lézí po 2 letech	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Poměr šancí (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Průměrný (medián) počet nových T1 hypointenzních lézí v průběhu 2 let	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Průměrný poměr lézí (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly intent-to-treat (analýza podle původního léčebného záměru); ^b MR analýza použila MR kohortu

*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; # statisticky nevýznamné

Do otevřené nekontrolované prodloužené studie (ENDORSE) trvající 8 let bylo zařazeno 1 736 vhodných pacientů s RR RS z pivotních studií (DEFINE a CONFIRM). Primárním cílem studie bylo posoudit dlouhodobou bezpečnost dimethyl-fumarátu u pacientů s RR RS. Z 1 736 pacientů byla přibližně polovina (909, 52 %) léčena po dobu 6 let nebo déle. 501 pacientů bylo nepřetržitě léčeno dimethyl-fumarátem o síle 240 mg dvakrát denně ve všech 3 studiích a 249 pacientů, kteří byli dříve léčeni placebem ve studiích DEFINE a CONFIRM, bylo léčeno dávkou 240 mg dvakrát denně ve studii ENDORSE. Pacienti, kterým byla podávána dávka dvakrát denně nepřetržitě, byli léčeni po dobu až 12 let.

Během studie ENDORSE nedošlo u více než poloviny všech pacientů léčených dimethyl-fumarátem o síle 240 mg dvakrát denně k relapsu. U pacientů nepřetržitě léčených dvakrát denně ve všech 3 studiích byla upravená hodnota ARR 0,187 (95% IS: 0,156; 0,224) ve studiích DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95% IS: 0,119; 0,167) ve studii ENDORSE. U pacientů, kteří byli předtím léčeni placebem, se upravená hodnota ARR snížila z 0,330 (95% IS: 0,266; 0,408) ve studiích DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95% IS: 0,116; 0,190) ve studii ENDORSE.

Ve studii ENDORSE se u většiny pacientů (> 75 %) nepotvrdila progresse postižení (měřeno jako 6měsíční trvalá progresse postižení). Souhrnné výsledky ze tří studií prokázaly, že pacienti léčení dimethyl-fumarátem měli konzistentní a nízkou míru prokázané progresse postižení s mírným zvýšením průměrného skóre EDSS ve studii ENDORSE. Vyhodnocení MR (až do 6. roku, včetně 752 pacientů, kteří byli předtím zahrnuti do kohorty MR studií DEFINE a CONFIRM), ukázala, že většina pacientů (přibližně 90 %) neměla žádné Gd-enhancující léze. Během 6 let zůstal roční upravený průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí a nových T1 lézí nízký.

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění

Ve studiích DEFINE a CONFIRM, v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění byly pozorovány konzistentní účinky léčby na výskyt relapsů, zatímco účinnost na tříměsíční snížení progresu onemocnění nebyla jasně stanovena. S ohledem na design studií byla vysoká aktivita onemocnění definována následovně:

- Pacienti se dvěma a více relapsy za rok, a s jednou či více Gd-enhancujícími lézemi na MR mozku (n=42 v DEFINE; n=51 v CONFIRM) nebo,
- Pacienti, kteří nereagovali na předchozí léčbu (po dobu alespoň jednoho roku) interferonem beta a měli alespoň jeden relaps v předchozím roce během léčby, a alespoň 9 T2-hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň 1 Gd-enhancující lézi, nebo pacienti s nezměněnou či zvýšenou frekvencí výskytu relapsů v předchozím roce ve srovnání s obdobím před dvěma lety (n=177 v DEFINE; n=141 v CONFIRM).

Pediatrická populace

Účinnost tegomil-fumarátu u dětských pacientů nebyla stanovena. Protože však byla prokázána bioekvivalence tegomil-fumarátu a dimethyl-fumarátu u dospělých, na základě těchto výsledků se očekává, že ekvivalentní dávky tegomil-fumarátu povedou k podobným hladinám expozice monomethyl-fumarátu u dospívajících subjektů s RRMS ve věku 13 až 17 let, jaké byly pozorovány u této populace s dimethyl-fumarátem.

Bezpečnost a účinnost dimethyl-fumarátu u pediatrických pacientů s RR RS byly hodnoceny v randomizované, otevřené, aktivně kontrolované (interferon beta-1a) studii s paralelními skupinami u pacientů s RR RS ve věku od 10 let do méně než 18 let. Sto padesát pacientů bylo randomizováno do skupiny užívající dimethyl-fumarát (240 mg perorálně dvakrát denně) nebo interferon beta-1a (30 mcg i.m. jednou týdně) po dobu 96 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů bez nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MR mozku v 96. týdnu. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl počet nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MR mozku v 96. týdnu. Deskriptivní statistiky jsou uvedeny z důvodu absence předem naplánované potvrzující hypotézy pro primární cílový parametr.

Podíl pacientů v populaci s léčebným záměrem (intent-to-treat population, ITT) bez nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 na MR v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou byl 12,8 % u pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 2,8 % ve skupině s interferonem beta-1a. Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou, upravený podle výchozího počtu lézí T2 a věku (ITT populace bez pacientů, kteří nepodstoupili vyšetření pomocí MR) byl 12,4 pro dimethyl-fumarát a 32,6 pro interferon beta-1a.

Do konce 96týdenního období otevřené studie byla pravděpodobnost klinického relapsu 34 % ve skupině léčené dimethyl-fumarátem a 48 % ve skupině léčené interferonem beta-1a.

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů (ve věku od 13 let do méně než 18 let), kterým byl podáván dimethyl-fumarát, byl kvalitativně konzistentní s bezpečnostním profilem dříve pozorovaným u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické studie s tegomil-fumarátem

Program klinického vývoje s tvrdými tobolkami tegomil-fumarátu zahrnuje čtyři farmakokinetické studie u zdravých dospělých subjektů.

Počáteční studie umožnila charakterizaci bezpečného rozmezí dávek tegomil-fumarátu, popis lidského metabolismu a výběr konečné farmaceutické formulace pro následné klíčové studie bioekvivalence.

Tři pivotní studie bioekvivalence byly provedeny za různých podmínek příjmu potravy. Všechny tři studie měly podobné uspořádání a byly provedeny na podobných studijních populacích zdravých mužů a žen.

Při perorálním podání tegomil-fumarátu dochází k jeho rychlé presystemické hydrolyze esterázami a je přeměněn na primární metabolit, monomethyl-fumarát, jenž je také aktivní. Množství tegomil-fumarátu v plazmě po perorálním užití přípravku nelze stanovit. Proto byla všechna hodnocení bioekvivalence s tegomil-fumarátem provedena s plazmatickými koncentracemi monomethyl-fumarátu.

Farmakokinetické hodnocení hodnotilo expozici monomethyl-fumarátu po perorálním podání 348 mg tegomil-fumarátu a 240 mg dimethyl-fumarátu. Bioekvivalenční studie byly provedeny s tegomil-fumarátem za podmínek nalačno, s nízkým obsahem tuku a nízkým obsahem kalorií (ekvivalentní konzumaci lehkého jídla nebo svačiny) a za podmínek s vysokým obsahem tuku a vysokým obsahem kalorií. Očekává se, že tegomil-fumarát poskytne podobný celkový profil účinnosti a bezpečnosti jako dimethyl-fumarát.

Absorpce

Protože enterosolventní tvrdé tobolky tegomil-fumarátu obsahují minitablety, které jsou chráněny enterosolventním potahem, absorpce přípravku začíná až ve chvíli, kdy opouští žaludek (obvykle méně než 1 hodina po podání). Medián T_{max} monomethyl-fumarátu po podání tvrdých tobolek tegomil-fumarátu je 2,0 hodiny (rozmezí 0,75 až 5,0 hodin), když je tegomil-fumarát podáván nalačno, a 4,67 hodin (rozmezí 0,67 až 9,0 hodin), když je tegomil-fumarát podáván ve stavu nasycení. Po jednorázové dávce 348 mg podané nalačno nebo po jídle byla průměrná maximální koncentrace monomethyl-fumarátu (C_{max}) 2 846,12 ng/ml a 1 443,49 ng/ml. Celkový rozsah expozice monomethyl-fumarátu (tj. AUC_{0-inf}) nalačno nebo po jídle byl 3 693,05 ng/ml*h a 3086,56 ng/ml*h u zdravých subjektů. Všeobecně platí, že hodnoty C_{max} a AUC se zvyšovaly přibližně proporcionálně podle dávkování přípravku ve studiích se stoupající použitou dávkou (174,2 mg až 348,4 mg tegomil-fumarátu v jednotlivých dávkách).

Tegomil-fumarát se však doporučuje užívat s jídlem, neboť tím se zlepšuje tolerance z hlediska zrudnutí (návalů horka) nebo gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem monomethyl-fumarátu po perorálním podání dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg se pohybuje mezi 60 l a 90 l. Vazba monomethyl-fumarátu na humánní plazmatické proteiny byla nižší než 25 % a nezávisela na koncentraci.

Biotransformace

U lidí dochází k metabolickému zpracování tegomil-fumarátu esterázami, které se hojně vyskytují v gastrointestinálním traktu, krvi a tkáních; pak teprve se látka dostává do krevního oběhu. Metabolismus esterázy tegomil-fumarátu produkuje monomethyl-fumarát, aktivní metabolit, a tetraethylen-glykol jako hlavní neaktivní metabolit. Průměrná expozice tetraethylen-glykolu (TTEG; měřená pomocí AUC_{0-t}) mírně převyšuje průměrnou expozici monomethyl-fumarátu přibližně o 22 %. U lidí byly monomethyl-fumaryl-tetraethylen-glykolester kyseliny fumarové (FA-TTEG-MMF) a fumaryl-tetraethylen-glykol (FA-TTEG) identifikovány jako přechodné minoritní metabolity v plazmě v rozsahu ng/ml. Údaje *in vitro* s použitím frakcí S9 z lidských jater naznačují rychlý metabolismus na kyselinu fumarovou, tetraethylen-glykol a monomethyl-fumarát.

Další metabolické kroky monomethyl-fumarátu probíhají prostřednictvím esteráz v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové (TCA) bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Kyselina fumarová, kyselina citronová a glukóza jsou výslednými metabolity monomethyl-fumarátu v plazmě.

Eliminace

Monomethyl-fumarát je eliminován hlavně jako oxid uhličitý ve vydechovaném vzduchu, pouze stopová množství jsou zachycena v moči. Terminální poločas monomethyl-fumarátu je krátký (přibližně 1 hodina) a u většiny pacientů 24 hodin po podání není přítomno žádné množství monomethyl-fumarátu.

K akumulaci prvního léčivého přípravku nebo monomethyl-fumarátu nedochází ani při aplikaci většího množství dávek tegomil-fumarátu podle terapeutického plánu.

Tetraethylenglykol (TTEG) je eliminován z plazmy s průměrným terminálním poločasem ($\pm$ SD) $1,18 \pm 0,12$ hodin. Tetraethylen-glykol se vylučuje hlavně močí.

Linearita

Expozice monomethyl-fumarátu se zvyšuje přibližně úměrně dávce u jednotlivých dávek tegomil-fumarátu ve studovaném rozmezí dávek 174,2 mg až 348,4 mg, což odpovídá rozmezí dávek dimethyl-fumarátu 120 mg až 240 mg.

Linearita dávek u perorálně podávaných dávek dimethyl-fumarátu demonstrovala, že související expozice monomethyl-fumarátu se zvyšuje přibližně proporčně vzhledem k podané dávce při jednorázové i opakované aplikaci ve studovaném rozmezí dávek 49 mg až 980 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Na základě výsledků analýzy rozptylu (ANOVA) lze uvést, že tělesná hmotnost je základní proměnná ve vztahu k expozici monomethyl-fumarátu (zjištěné podle $C_{\max}$ a AUC) u pacientů s RR RS, avšak neovlivňuje parametry bezpečnosti a účinnosti sledované v klinických studiích.

Pohlaví a věk neměly žádný klinický význam na farmakokinetiku monomethyl-fumarátu. Farmakokinetika nebyla hodnocena u pacientů ve věku od 65 let.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil monomethyl-fumarátu po podání tegomil-fumarátu nebyl studován. Farmakokinetický profil dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RR RS ($n = 21$). Farmakokinetika dimethyl-fumarátu u těchto dospívajících pacientů vykazovala obdobné vlastnosti jako farmakokinetika, která byla dříve pozorována u dospělých pacientů ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12 \text{ hod.}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, což odpovídá celkové denní hodnotě AUC 7,24 h.mg/l).

Protože bioekvivalence tegomil-fumarátu a dimethyl-fumarátu byla prokázána u dospělých, na základě těchto výsledků se očekává, že ekvimolární dávky tegomil-fumarátu povedou k podobným hladinám expozice monomethyl-fumarátu u dospívajících subjektů s RR MS ve věku 13 až 17 let, jaké byly pozorovány u této populace s dimethyl-fumarátem.

Porucha funkce ledvin

Hodnocení farmakokinetiky u jedinců s poruchou funkce ledvin nebylo provedeno.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že tegomil-fumarát i monomethyl-fumarát se metabolizují působením esteráz bez zapojení systému CYP450, nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenese

Nebyly provedeny žádné studie genotoxicity s tegomil-fumarátem.

V Amesově testu a testu chromozomálních aberací u savčích buněk *in vitro* nebyl prokázán negativní účinek dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu. Dimethyl-fumarát nevykazoval žádný účinek *in vivo* mikronukleus testu u potkanů.

Lidský metabolit FA-TTEG-MMF byl negativní v AMES a *in vivo* kombinovaném mikronukleárním a kometovém testu u potkanů.

Publikované údaje o lidském metabolitu TTEG byly v řadě *in vitro* studií mutagenity a cytogenetických studií považovány za negativní. Kromě toho dva mikronukleární testy u myši (i.p.) a potkanů (p.o.), v tomto pořadí, ukázaly negativní výsledky až do 5 g/kg.

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity s tegomil-fumarátem.

Studie kancerogenity byly prováděny u myši a potkanů při podávání dimethyl-fumarátu po dobu 2 let. Dimethyl-fumarát byl aplikován perorálně v dávkách 25, 75, 200 a 400 mg/kg/den u myši a v dávkách 25, 50, 100 a 150 mg/kg/den u potkanů.

U myši se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu při dávce 75 mg/kg/den, což odpovídá expozici (AUC) při doporučené dávce u člověka. U potkanů se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu a testikulárního adenomu z Leydigových buněk při dávce 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 2krát vyšší expozici než v případě doporučené dávky u člověka. Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Výskyt papilomu skvamózních buněk a karcinomu nezhoubného žaludku (předžaludku) se u myši zvýšil při expozici ekvivalentní doporučené dávce u člověka. U potkanů se výskyt těchto nádorů zvýšil při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce pro člověka (na základě AUC). Předžaludky u hlodavců nejsou podobny žádné anatomické struktuře u člověka.

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity s TTEG. Publikovaný přehled literatury o nízkomolekulárních ethylen-glykolech dospěl k závěru, že riziko karcinogenity pro TTEG je nízké na základě absence novotvarů a tvorby nádorů v chronických studiích na hlodavcích s ethylen-glykolem a diethylen-glykolem.

Toxikologie

V 90denní srovnávací toxikologické studii u potkanů byly pozorovány změny způsobené tegomil-fumarátem a dimethyl-fumarátem v žaludku (fokální/multifokální zahušťování; neglandulární epiteliální hyperplazie), ledvině (tubulární bazofilie/vakuolace) a slinivce (apoptóza acinárních buněk) u zvířat léčených tegomil-fumarátem a dimethyl-fumarátem s podobnou incidencí a závažností. Všechny nálezy související s tegomil-fumarátem byly reverzibilní na konci 28denního období zotavení s výjimkou minimální závažnosti apoptózy acinárních buněk ve slinivce u samic ze skupin tegomil-fumarát a dimethyl-fumarát. Výskyt apoptózy acinárních buněk v pankreatu na konci zotavení byl nižší u zvířat léčených tegomil-fumarátem.

28denní intravenózní toxikologická studie s lidskými metabolity FA-TTEG-MMF a FA-TTEG neprokázala žádné nežádoucí účinky při expozici odpovídající 8 – 9,7násobku $C_{\max}$ při MRHD tegomil-fumarátu.

U hlodavců, králíků a opic byly prováděny studie dimethyl-fumarátu se suspenzí dimethyl-fumarátu (dimethyl-fumarát v 0,8 % hydroxypropyl-methyl-celulóze) podávané perorální sondou. Studie chronické toxicity u psů byla založena na perorální aplikaci tobolek obsahujících dimethyl-fumarát.

Po opakovaném perorálním podávání dimethyl-fumarátu u myší, potkanů, psů a opic byly zjištěny změny na ledvinách. U všech druhů zvířat byla zjištěna epitelální regenerace v oblasti ledvinných tubulů, což naznačuje přítomnost poranění. V průběhu celoživotního podávání přípravku u potkanů (2letá studie) byla pozorována renální tubulární hyperplazie. U psů, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 11 měsíců, se vypočtená hladina dávky, při které byla pozorována kortikální atrofie, rovnala trojnásobku doporučené dávky na základě AUC. U opic, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 12 měsíců, byla pozorována nekróza jednotlivých buněk při dávce rovnající se dvojnásobku doporučené dávky na základě AUC. Intersticiální fibróza a kortikální atrofie byly pozorovány při dávce odpovídající šestinásobku doporučené dávky na základě AUC. Klinický význam těchto pozorování pro člověka není znám.

U potkanů a psů byla sledována degenerace semenného epitelu ve varlatech. Poruchy se objevily u potkanů při podání přibližné doporučené dávky, u psů se pak jednalo o dávku trojnásobnou oproti doporučené (na základě AUC). Klinický význam těchto pozorování pro člověka není znám.

Při studiích trvajících 3 měsíce nebo déle se v předžaludku myší a potkanů objevily hyperplazie a hyperkeratóza skvamózního epitelu, zánětlivé změny a papilom či karcinom skvamózních buněk. Předžaludky u myší a potkanů nejsou podobny žádné anatomické struktuře u člověka.

Reprodukční toxicita

S tegomil-fumarátem nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity. Perorální aplikace dimethyl-fumarátu samcům potkanů v dávkách 75, 250 a 375 mg/kg/den před a v průběhu páření neměla žádný dopad na fertilitu ani u nejvyšší testované dávky (nejméně dvojnásobná dávka oproti doporučené na základě AUC). Při perorálním podávání dimethyl-fumarátu samicím potkanů v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den před a v průběhu páření a pak dále až do 7. dne březosti došlo k snížení počtu estrů na 14denní období a zvýšení počtu samic s prodlouženým diestrem u nejvyšší podávané dávky (11násobně vyšší dávka oproti doporučené na základě AUC). Tyto změny však neovlivnily fertilitu potkanů ani počet životaschopných plodů.

Dimethyl-fumarát dokáže prokazatelně prostoupit placentární membránu a dostat se do fetální krve u potkanů a králíků. Poměr koncentrace ve fetální a mateřské plazmě je pak 0,48 až 0,64 resp. 0,1. Při podávání dimethyl-fumarátu v jakékoli dávce nebyly u potkanů ani králíků pozorovány žádné malformace. Žádné malformace nebyly pozorovány u žádné dávky dimethyl-fumarátu u potkanů nebo králíků. Podávání dimethyl-fumarátu v perorálních dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den březím samicím potkanů během období organogeneze vedlo k nežádoucím účinkům na matku při 4násobku doporučené dávky na základě AUC a nízké hmotnosti plodu a opožděné osifikaci (metatarzy a články zadních končetin) při 11násobku doporučené dávky na základě AUC. Nízká hmotnost plodu a opožděná osifikace byly považovány za sekundární změny vyvolané maternální toxicitou (snížená tělesná hmotnost a nižší příjem krmiva).

Při perorální aplikaci dimethyl-fumarátu březím ramlicím (králíci samicím) během organogeneze v dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den nedošlo k žádným nežádoucím účinkům na embryofetální vývoj. Při 7násobné dávce oproti doporučené na základě AUC došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic a při 16násobné dávce oproti doporučené podle AUC se objevil zvýšený počet abortů.

Pokud byl dimethyl-fumarát podáván perorálně březím a laktujícím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den, došlo ke snížení tělesné hmotnosti F1 potomstva a opožděnému pohlavnímu dozrávání F1 samců při 11násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na fertilitu F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

Toxicita u mláďat

S tegomil-fumarátem nebyly provedeny žádné studie toxicity u mladých zvířat.

Dvě studie toxicity u juvenilních potkanů s denním perorálním podáváním dimethyl-fumarátu od 28. postnatálního dne (postnatal day, PND) do 90-93. PND (odpovídající přibližně věku 3 roky a více u člověka) odhalily podobnou toxicitu pro cílové orgány v ledvinách a předžaludku jako u dospělých zvířat. V první studii neovlivnil dimethyl-fumarát vývoj, neurobehaviorální příznaky ani fertilitu samců a samic až do nejvyšší dávky 140 mg/kg/den (přibližně 4,6násobek doporučené dávky pro člověka na základě omezených údajů AUC u pediatrických pacientů). Podobně nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční orgány a přídatné pohlavní žlázy až do nejvyšší dávky dimethyl-fumarátu 375 mg/kg/den ve druhé studii u samců juvenilních potkanů (přibližně 15násobek domnělé AUC při doporučené pediatrické dávce). U samců juvenilních potkanů však byly evidentní snížený obsah minerálů v kostech a snížená hustota ve stehenní kosti a bederních obratlech. Změny v hustotě kostí byly též zaznamenány u juvenilních potkanů po perorálním podání diroximel-fumarátu, dalšího esteru kyseliny fumarové, který je v podmínkách *in vivo* metabolizován na stejný aktivní metabolit monomethyl-fumarát. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (no observable adverse effect level, NOAEL) denzitometrických změn u juvenilních potkanů odpovídá přibližně 1,5násobku předpokládané AUC při doporučené pediatrické dávce. Souvislost účinků na kosti s nižší tělesnou hmotností je možná, ale nelze vyloučit zapojení přímého účinku. Nálezy v kostech mají pro dospělé pacienty omezený význam. Význam pro pediatrické pacienty není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky (minitablety s enterosolventním potahem)

Mikrokrystalická celulóza (E 460i)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 466)
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)
Hypromelóza (E 464)
Hyprolóza (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Triethyl-citrát (E 1505)
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1) disperze 30%
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol
Žlutý oxid železitý (E 172)

Obal tobolky

Želatina (E 428)
Oxid titaničitý (E 171)
Brilantní modř FCF (E 133)

Potiskový inkoust (bílý inkoust)

Šelak
Hydroxid draselný
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

HDPE lahvičky

30 měsíců

OPA/Al/PVC-Al blistry

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

HDPE lahvičky

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

OPA/Al/PVC-Al blistry

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky

Lahvičky s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a nádobka s vysoušedlem (jedna nádobka s vysoušedlem na 174 mg a dvě nádobky s vysoušedlem na 348 mg).

174 mg enterosolventní tobolky: lahvička se 14 enterosolventními tvrdými tobolkami

348 mg enterosolventní tobolky: lahvičky s 56 nebo 168 (3x56) enterosolventními tvrdými tobolkami

Nepolykejte nádobky s vysoušedlem.

OPA/Al/PVC-Al blistr

174 mg enterosolventní tobolky: balení po 14 enterosolventních tvrdých tobolkách.

348 mg enterosolventní tobolky: balení po 56 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1947/001

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.července 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky
tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka
14 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem. Nádobka má zůstat v lahvičce, dokud nejsou podány všechny tobolky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1947/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

RIULVY 174 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK - LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka

14 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s vysoušedlem. Nádobka má zůstat v lahvičce, dokud nejsou podány všechny tobolky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1947/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA– BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka

14 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1947/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

RIULVY 174 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA - LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

56 enterosolventních tvrdých tobolek

168 enterosolventních tvrdých tobolek (3x56)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobky s vysoušedlem. Nádobky mají zůstat v lahvičce, dokud nejsou podány všechny tobolky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

RIULVY 348 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK - LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

56 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobky s vysoušedlem. Nádobky mají zůstat v lahvičce, dokud nejsou podány všechny tobolky.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka

56 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1947/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

RIULVY 348 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky
tegomil-fumarát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky

RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky

tegomil-fumarát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek RIULVY a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RIULVY užívat
3. Jak se přípravek RIULVY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RIULVY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek RIULVY a k čemu se používá

Co je přípravek RIULVY

RIULVY je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku **tegomil-fumarát**.

K čemu se přípravek RIULVY používá

RIULVY se používá k léčbě relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RS) u pacientů ve věku od 13 let.

Roztroušená skleróza je dlouhodobé onemocnění, které postihuje centrální nervový systém, který je tvořen mozkem a míchou. Pro relaps-remitentní roztroušenou sklerózu jsou charakteristické opakující se ataky (relapsy) příznaků postižení nervového systému. Příznaky se u jednotlivých pacientů liší, ale obvykle zahrnují potíže při chůzi, pocit ztráty rovnováhy a potíže se zrakem (např. rozmazané nebo dvojité vidění). Tyto příznaky mohou po odeznění relapsu (v období remise) zcela vymizet, ale některé obtíže mohou přetrvávat.

Jak přípravek RIULVY působí

Zdá se, že přípravek RIULVY působí tak, že brání imunitnímu systému Vašeho těla v poškozování mozku a míchy. To také může oddálit další zhoršování Vašeho onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RIULVY užívat

Neužívejte přípravek RIULVY

- **jestliže jste alergický(á) na tegomil-fumarát, příbuzné látky (tzv. fumaráty nebo estery kyseliny fumarové) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).**
- **jestliže u Vás existuje podezření, že máte vzácnou infekci mozku zvanou progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), nebo jestliže u Vás byla PML potvrzena.**

Upozornění a opatření

Přípravek RIULVY může ovlivnit **počet vašich bílých krvinek, ledviny a játra**. Před zahájením léčby přípravkem RIULVY Vám lékař provede krevní test, aby zjistil počet Vašich bílých krvinek a zkontroluje, zda Vám správně fungují ledviny a játra. Tyto kontroly bude Váš lékař provádět opakovaně během léčby. Pokud u Vás během léčby poklesne počet bílých krvinek, může Váš lékař zvážit provedení dalších testů nebo léčbu přerušit.

Máte-li pocit, že se u Vás RS zhoršuje (např. slabost nebo změny vidění) nebo zaznamenáte-li jakékoli nové příznaky, ihned se obraťte na svého lékaře, protože se může jednat o příznaky vzácné infekce mozku zvané PML. PML je závažné onemocnění, které může vést k závažnému zdravotnímu poškození nebo k úmrtí.

Před užitím přípravku RIULVY se porad'te se svým lékařem, pokud máte:

- těžká porucha funkce ledvin,
- těžká porucha funkce **jater**,
- onemocnění **žaludku** či **střev**,
- závažné **infekční** onemocnění (např. zápal plic).

Při léčbě přípravkem RIULVY se může objevit herpes zoster (pásový opar). V některých případech došlo k závažným komplikacím. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud máte podezření na jakékoli příznaky pásového oparu.

Vzácné, ale závažné onemocnění ledvin s názvem Fanconiho syndrom bylo hlášené při podávání přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové, který se používá k léčbě lupénky (kožní onemocnění). Pokud si všimnete, že více močíte, máte častěji žízeň a pijete více než obvykle, máte pocit svalové slabosti nebo si zlomíte kost, případně pociťujete jinou bolest, co nejdříve se obraťte na svého lékaře, aby Vás podrobněji vyšetřil.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 13 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou dostupné žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek RIULVY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména:

- Přípravky, které obsahují **estery kyseliny fumarové** (fumaráty), používané k léčbě lupénky.
- **Přípravky ovlivňující imunitní systém** včetně **chemoterapie**, **imunosupresiv** nebo jiných **přípravků používaných při léčbě RS**.
- **Přípravky ovlivňující ledviny včetně některých antibiotik** (používaných k léčbě infekcí), **přípravků zvyšujících tvorbu a vylučování moči (diuretik)**, **určitých typů přípravků k léčbě bolesti** (jako je například ibuprofen a podobné protizánětlivé přípravky koupené bez lékařského předpisu) a přípravků obsahujících **lithium**.
- Užívání přípravku RIULVY zároveň s očkováním určitými typy vakcín (*živé vakcíny*) může způsobit vznik infekce, a proto je třeba se takovému očkování vyhnout. Lékař Vám poradí, zda mají být podány jiné typy vakcín (*neživé vakcíny*).

Přípravek RIULVY s alkoholem

Je třeba se vyvarovat konzumace většího množství (více než 50 ml) silných alkoholických nápojů (s obsahem alkoholu nad 30 %) během jedné hodiny od podání přípravku RIULVY, protože alkohol může ovlivnit účinek tohoto přípravku. To může způsobit zánět žaludku (*gastritidu*) zejména u osob ke gastritidě náchylných.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené informace o účincích tohoto přípravku na nenarozené dítě, pokud se

užívá během těhotenství. Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek RIULVY, pokud si o tom nepromluvíte se svým lékařem a pokud lékař nevyhodnotí, že tento přípravek je pro Vás zcela nezbytný.

Kojení

Není známo, zda se léčivá látka přípravku RIULVY vylučuje do mateřského mléka. Lékař Vám poradí, zda máte kojení přerušit či přestat užívat přípravek RIULVY. Je nutno zvážit přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by měl přípravek RIULVY vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek RIULVY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek RIULVY užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Počáteční dávka:

Počáteční dávka je 174 mg dvakrát denně.

Počáteční dávku užívejte prvních 7 dní, poté přejděte na obvyklou dávku.

Běžná dávka:

Doporučená udržovací dávka je 348 mg dvakrát denně.

Přípravek RIULVY je určen k perorálnímu podání.

Každou tobolku spolkněte v celku a zapijte vodou. Tobolku nedělte, nedrťte, nerozpouštějte, necucejte ani nežvýkejte, protože to může zvýraznit některé nežádoucí účinky.

Užívejte přípravek RIULVY s jídlem – to většinou pomáhá omezit některé velmi časté nežádoucí účinky (uvedené v bodě 4).

Jestliže jste užil(a) více přípravku RIULVY, než jste měl(a).

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek, **neprodleně to sdělte svému lékaři**. Mohou se u Vás projevit nežádoucí účinky, které jsou podobné nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4 níže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RIULVY

Jestliže jste zapomněl(a) nebo vynechal(a) dávku, **nezdvojnásobujte následující dávku**.

Pokud necháte uplynout alespoň 4 hodiny mezi jednotlivými dávkami, můžete si vzít vynechanou dávku. V opačném případě počkejte do následující plánované dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

PML a nižší počet lymfocytů

Frekvenci PML z dostupných údajů nelze určit (není známa).

Přípravek RIULVY může snižovat počty lymfocytů (druh bílých krvinek). Snížená hladina bílých krvinek může zvýšit riziko infekce včetně vzácné mozkové infekce známé jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může vést k závažnému zdravotnímu postižení nebo k úmrtí. PML se objevuje po 1 až 5 letech léčby. Proto musí Váš lékař pokračovat ve sledování bílých krvinek během léčby a Vy musíte neustále sledovat jakékoli možné příznaky PML, které jsou popsány níže. Riziko PML může být vyšší, pokud jste dříve užíval(a) nějaký přípravek, který oslabuje funkci Vašeho imunitního systému.

Příznaky PML mohou být podobné jako relaps RS. Příznaky mohou zahrnovat novou nebo zhoršující se slabost na jedné straně těla, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, případně zmatenost či změny osobnosti, nebo řečové či komunikační obtíže trvající déle než několik dní.

Budete-li tedy v době léčby přípravkem RIULVY přesvědčen(a), že se Vám RS zhoršuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nových příznaků, je velmi důležité, abyste se co nejdříve poradila(a) se svým lékařem. O své léčbě rovněž informujte svého partnera (partnerku) nebo pečovatele. Mohou se vyskytnout takové příznaky, které si sám (sama) nemusíte uvědomit.

→ **Pokud zaznamenáte kterékoli z těchto příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.**

Závažné alergické reakce

Frekvenci závažných alergických reakcí z dostupných údajů nelze určit (není známa).

Zrudnutí obličeje nebo těla (*návaly horka*) je velmi častým vedlejším účinkem. Pokud by však zrudnutí bylo doprovázeno červenou vyrážkou nebo kopřivkou a měl(a) byste některý z těchto příznaků:

- otok v oblasti obličeje, rtů, úst nebo jazyka (*angioedém*),
- sípání, obtíže s dýcháním nebo dušnost (*dyspnoe, hypoxii*),
- závrať nebo ztrátu vědomí (*hypotenzi*),

může se jednat o závažnou alergickou reakci (*anafylaxi*).

→ **Přestaňte užívat přípravek RIULVY a ihned kontaktujte svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- zrudnutí v obličeji či na těle, pocit tepla, horka, pálení nebo pocit svědění (*návaly horka*),
- řídké stolice (*průjem*),
- pocit na zvracení (*nausea*),
- bolest břicha či křeče v břiše.

→ **Užívání tohoto přípravku s jídlem pomáhá omezit nežádoucí účinky zmíněné výše.**

Při užívání přípravku RIULVY se běžně při testech moči objevují látky zvané ketony, které si tělo přirozeně vytváří.

Promluvte si se svým lékařem o tom, jak zvládat tyto nežádoucí účinky. Lékař Vám může snížit dávku. Dávku nesnižujte, pokud Vám to nedoporučí lékař.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zánět střevní sliznice (*gastroenteritida*),
- nevolnost (*zvracení*),

- zažívací potíže (*dyspepsie*),
- zánět žaludeční sliznice (*gastritida*),
- gastrointestinální porucha,
- pocit pálení,
- návaly, pocity horka,
- svědění pokožky (*pruritus*),
- vyrážka,
- růžové nebo červené skvrny na pokožce (*erytém*),
- vypadávání vlasů (*alopecie*).

Nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevním testu či testu moči

- nízký počet bílých krvinek v krvi (*lymfopenie, leukopenie*). Snížený počet bílých krvinek znamená, že Vaše tělo je méně schopné se bránit infekci. Pokud máte závažnou infekci (jako je zápal plic), neprodleně informujte svého lékaře.
- bílkoviny (*albumin*) v moči,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (*ALT, AST*).

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- alergické reakce (*přecitlivělost*),
- snížení počtu krevních destiček.

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)

- zánět jater a zvýšení hladin jaterních enzymů (*ALT nebo AST v kombinaci s bilirubinem*).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- pásový opar (*herpes zoster*) s příznaky, jako jsou puchýřky, pálení, svědění nebo bolestivost kůže, většinou na jedné straně horní části těla nebo v obličeji, a dalšími příznaky, jako je horečka a slabost v raných fázích infekce, následované necitlivostí, svěděním nebo červenými skvrnami a silnou bolestí,
- Příznaky rýmy (*rinorea*)

Děti (ve věku od 13 let) a dospívající

Výše uvedené nežádoucí účinky se vztahují také na děti a dospívající.

Některé nežádoucí účinky byly u dětí a dospívajících hlášeny častěji než u dospělých, např. bolest hlavy, bolest břicha či křeče v břiše, zvracení, bolest v krku, kašel a bolestivá menstruace.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [webového formuláře \[sukl.gov.cz/nezadouciucinky\]\(https://www.sukl.gov.cz/nezadouciucinky\)](https://www.sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek RIULVY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pro HDPE lahvičky: Nepolykejte nádoby s vysoušedlem. Nádobka/nádoby mají zůstat v lahvičce, dokud nejsou podány všechny tobolky.

Pro HDPE lahvičky: Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pro Al-Al blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek RIULVY obsahuje

- **Léčivou látkou** je tegomil-fumarát.
RIULVY 174 mg: Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.
RIULVY 348 mg: Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.
- **Pomocnými látkami** jsou mikrokrytalická celulózy (E 461i), sodná sůl kroskarmelózy (E 466) (v podstatě bez sodíku, viz bod 2), mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E 470b), hypromelóza (E 464), hydroxypropyl-celulóza (E 463), trithyl-citrát (E 1505), kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1), polyvinylalkohol (E 1203), makrogol, želatina (E 428), oxid titaničitý (E 171), brilantní modř FCF (E 133), žlutý oxid železitý (E 172), šelak, hydroxid draselný, propylenglykol (E 1520).

Jak přípravek RIULVY vypadá a co obsahuje balení

HDPE lahvičky

Přípravek RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou bílé neprůhledné a světle modré neprůhledné s potiskem „174“ a jsou dostupné v baleních obsahujících 14 enterosolventních tvrdých tobolek s jednou nádobkou s vysoušedlem v lahvičce.

Přípravek RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou světle modré neprůhledné s potiskem „348“ a jsou dostupné v baleních obsahujících 56 nebo 168 enterosolventních tvrdých tobolek se dvěma nádobkami s vysoušedlem v lahvičce.

Nepolykejte nádobku/nádoby s vysoušedlem.

OPA/Al/PVC-Al blistry

Přípravek RIULVY 174 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou bílé neprůhledné a světle modré neprůhledné tobolky s potiskem „174“ a jsou dostupné v baleních obsahujících 14 enterosolventních tvrdých tobolek.

Přípravek RIULVY 348 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou světle modré neprůhledné tobolky s potiskem „348“ a jsou dostupné v baleních obsahujících 56 enterosolventních tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm Belgique

Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel:+420 739 232 258

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

Nederland

Neuraxpharm Netherlands BV
Tel.: +31 70 208 5211

Norge

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

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH

Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, SLU
Tel: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +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 SpA
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

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

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. zoo
Tel.: +48 783 423 453

Portugal

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

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia as
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v srpnu 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury:

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