

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 174,2 mg φουμαρικής τεγομίλης (174 mg φουμαρικής τεγομίλης αντιστοιχούν σε 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα)

RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 348,4 mg φουμαρικής τεγομίλης (348 mg φουμαρικής τεγομίλης αντιστοιχούν σε 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό.

174 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια ζελατίνης ανοιχτού κυανού και λευκού χρώματος, μεγέθους 0 με διαστάσεις περίπου 21 mm, με τυπωμένη την ένδειξη «174» με λευκό μελάνι στο σώμα, που περιέχουν μίνι δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

348 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια ζελατίνης ανοιχτού κυανού χρώματος, μεγέθους 00 με διαστάσεις περίπου 24 mm, με τυπωμένη την ένδειξη «348» με λευκό μελάνι στο σώμα, που περιέχουν μίνι δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RIULVY ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 13 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Η αρχική δόση είναι 174 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 348 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν μεσολαβούν 4 ώρες μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 174 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 348 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά εντός 1 μηνός.

Η φουμαρική τεγομίλη θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που μπορεί να εμφανίσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη φουμαρικής τεγομίλης με τροφή μπορεί να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες της φουμαρικής τεγομίλης η έκθεση στο φάρμακο ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω ήταν ανεπαρκής, ενώ δεν περιλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, για να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης στους ηλικιωμένους.

Έκπτωση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας

Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν χρειάζονται προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενηλίκους και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 13 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν πρέπει να συνθλίβεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντεροδιαλυτή επικάλυψη των μίνι δισκίων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Υποψία ή επιβεβαιωμένη προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η φουμαρική τεγομίλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζονται σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα κατά την από στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη φουμαρική τεγομίλη αναμένεται να είναι παρόμοιοι με αυτούς που αναφέρθηκαν

για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί όλοι οι κίνδυνοι που αναφέρονται παρακάτω ειδικά για τη φουμαρική τεγομίλη.

Αιματολογικές/εργαστηριακές εξετάσεις

Νεφρική λειτουργία

Αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών είναι άγνωστες. Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και γενική ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, κάθε 6 έως 12 μήνες στη συνέχεια και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική λειτουργία

Από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα μπορεί να προκύψει ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων της αύξησης των ηπατικών ενζύμων (≥ 3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN)) και της αύξησης των ολικών επιπέδων χολερυθρίνης (≥ 2 ULN). Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι ημέρες, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί αποδρομή των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών ορού (π.χ. αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)) και ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λεμφοκύτταρα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη μπορεί να αναπτύξουν λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων.

Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος, θα πρέπει να ολοκληρωθεί ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η φουμαρική τεγομίλη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με βαριάς μορφής λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/L$).

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να διενεργούνται πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, ανά 3 μήνες.

Συνιστάται πιο εντατική επαγρύπνηση εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σε ασθενείς με λεμφοπενία ως εξής:

- Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη βαριά λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/L$) που εμμένει για περισσότερο από 6 μήνες
- Σε ασθενείς με παρατεταμένες μέτριες μειώσεις του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/L$ έως $< 0,8 \times 10^9/L$ για περισσότερο από 6 μήνες, θα πρέπει να επανεκτιμάται η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας.
- Σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που θα μπορούσαν να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο εκδήλωσης PML για το άτομο (βλ. παρακάτω υποπαράγραφο για την PML).

Θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μέχρι την ανάρρωση (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την ανάρρωση και ελλείψει εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με το εάν θα επανεκκινηθεί ή όχι η φουμαρική τεγομίλη μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με MRI σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με MRI μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που κρίνεται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να διενεργείται άμεσα MRI για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Έχει αναφερθεί PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John-Cunningham (JCV) και μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε βαριάς μορφής αναπηρία.

Έχουν εμφανιστεί περιστατικά PML με φουμαρικό διμεθυλεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φουμαρικά επί εδάφους λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων κάτω από το LLN). Η παρατεταμένη μέτρια έως βαριά λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης PML όταν λαμβάνεται φουμαρικός διμεθυλεστέρας, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία.

Πρόσθετοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο για PML στο πλαίσιο της λεμφοπενίας είναι:

- Η διάρκεια της θεραπείας με φουμαρική τεγομίλη. Περιστατικά PML έχουν εμφανιστεί μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη.
- Σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ιδιαίτερα των CD8+ T κυττάρων, που είναι σημαντικά για την άμυνα του ανοσοποιητικού (βλ. παράγραφο 4.8) και
- Προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή θεραπεία με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (βλ. παρακάτω).

Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς τους, για να προσδιορίσουν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, σε περίπτωση που είναι, εάν αυτά τα συμπτώματα είναι τυπικά της ΠΣ ή είναι πιθανό να υποδηλώνουν PML.

Με το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα που υποδηλώνει PML, η φουμαρική τεγομίλη θα πρέπει να ανασταλεί και πρέπει να πραγματοποιηθούν κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού του DNA του JCV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), με χρήση της μεθοδολογίας ποσοτικού προσδιορισμού με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με την υποτροπή της ΠΣ. Τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται μέσα σε διάστημα από ημέρες έως εβδομάδες και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στη σκέψη, τη μνήμη και τον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και μεταβολές της προσωπικότητας. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί, ώστε να εντοπίζουν συμπτώματα που υποδηλώνουν PML τα οποία ο ασθενής ενδέχεται να μην παρατηρήσει. Στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να δίνεται η συμβουλή να ενημερώνουν τον σύντροφό τους ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα για τα οποία δεν έχει επίγνωση ο ασθενής.

Η PML μπορεί να εμφανιστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από JCV. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης για αντισώματα κατά του JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από JCV.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει PML, η φουμαρική τεγομίλη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή θεραπείες με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φουμαρικής τεγομίλης όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν σε αυτήν από άλλες θεραπείες τροποποίησης της νόσου. Είναι δυνατό προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία να συμβάλει στην ανάπτυξη PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη.

Περιστατικά PML έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, για τους οποίους η PML αποτελεί αποδεδειγμένο κίνδυνο. Οι ιατροί πρέπει να έχουν υπόψη ότι περιστατικά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της ναταλιζουμάμπης ενδέχεται να μην συνοδεύονται από λεμφοπενία.

Επιπλέον, η πλειονότητα των επιβεβαιωμένων περιστατικών PML υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα εμφανίστηκε σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλη θεραπεία τροποποίησης της νόσου σε φουμαρική τεγομίλη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημιζωής και ο τρόπος δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί η αθροιστική ανοσολογική επίδραση και, ταυτόχρονα, να μειωθεί ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της ΠΣ. Συνιστάται πλήρης γενική αίματος πριν από την έναρξη της φουμαρικής τεγομίλης και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. Αιματολογικές/εργαστηριακές εξετάσεις παραπάνω).

Βαριάς μορφής έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας

Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας βαριάς μορφής. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Βαριάς μορφής ενεργή γαστρεντερική νόσος

Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή γαστρεντερική νόσο βαριάς μορφής. Συνεπώς απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ερυθρίαση

Σε κλινικές δοκιμές, το 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών που παρουσίασαν ερυθρίαση, η βαρύτητά της ήταν ήπια ή μέτρια. Δεδομένα από μελέτες υγιών εθελοντών υποδηλώνουν ότι η ερυθρίαση που σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι πιθανό να μεσολαβείται από τις προσταγλανδίνες. Ένας σύντομος κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι ευεργετική σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες με υγιείς εθελοντές, η εμφάνιση και η βαρύτητα της ερυθρίασης κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης μειώθηκαν.

Σε κλινικές δοκιμές, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης που ήταν πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν απειλητικές για τη ζωή, αλλά είχαν ως αποτέλεσμα τη νοσηλεία. Οι συνταγογράφοι και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για αυτήν την πιθανότητα σε περίπτωση αντιδράσεων ερυθρίασης βαριάς μορφής (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων έπειτα από χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, υποξία, υπόταση, αγγειοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός της αναφυλαξίας που προκαλείται από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι άγνωστος.

Αντιδράσεις εμφανίζονται γενικά μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να διακόψουν τη φουμαρική τεγομίλη και να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίσει (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων της tegomil fumrate (βλ. παράγραφο 5.1), εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αναστολή της θεραπείας με φουμαρική τεγομίλη, ενώ επίσης θα πρέπει να επανεκτιμηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την εκ νέου έναρξη της θεραπείας. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να αναφέρουν συμπτώματα λοιμώξεων σε ιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη έως την αποδρομή της/των λοίμωξης(ων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων $< 0,8 \times 10^9/L$ ή $< 0,5 \times 10^9/L$ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως βαριάς παρατεταμένης λεμφοπενίας, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος εκδήλωσης ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4, υποπαράγραφο για την PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η πλειονότητα των περιστατικών ήταν μη σοβαρά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, συμπεριλαμβανομένων του διάχυτου έρπητα ζωστήρα, του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα, του ωτικού έρπητα ζωστήρα, του έρπητα ζωστήρα με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, της μηνιγγοεγκεφαλίτιδας από έρπητα ζωστήρα και της μηνιγγομυελίτιδας από έρπητα ζωστήρα. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φουμαρικό διμεθυλεστέρα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, ειδικά όταν αναφέρεται ταυτόχρονη λεμφοπενία. Εάν εμφανιστεί έρπης ζωστήρας, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έναρξη θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά, για να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίωσης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi για ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες φουμαρικού οξέος. Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με φουμαρική τεγομίλη είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομαλακίας, καθώς το σύνδρομο είναι συνήθως αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι η πρωτεϊνουρία, η γλυκοζουρία (με

φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα), η υπεραμινοξουρία και η φωσφατουρία (πιθανώς ταυτόχρονα με υποφωσφαταιμία). Η εξέλιξη μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως πολυουρία, πολυδιψία και αδυναμία εγγύς μυών. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν υποφωσφαταιμική οστεομαλακία με μη εντοπισμένο οστικό άλγος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στον ορό και κατάγματα καταπόνησης.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εμφανιστεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση ασαφών συμπτωμάτων θα πρέπει να εξεταστεί το σύνδρομο Fanconi και να γίνουν οι κατάλληλες εξετάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας είναι ποιοτικά παρόμοιο στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενηλίκους και, επομένως, οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις ισχύουν επίσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Για ποσοτικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας, βλ. παράγραφο 4.8.

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή θεραπείες με κορτικοστεροειδή

Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες και, ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση, η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με σύντομο κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση της λοίμωξης.

Εμβόλια

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρική τεγομίλη μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χορήγησης μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), παρουσίασαν συγκρίσιμη ανοσολογική ανταπόκριση (η οποία ορίζεται ως ≥ 2 πλάσια αύξηση από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αντιγόνο ανάκλησης) και σε ένα συζευγμένο εμβόλιο πολυσακχαρίτη C για μηνιγγιτιδοκοκκικό (νεοαντιγόνο), ενώ η ανοσολογική ανταπόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23δύναμου εμβολίου πολυσακχαρίτη για πνευμονιόκοκκο (αντιγόνο μη εξαρτώμενο από T κύτταρα) διέφερε και στις δύο ομάδες θεραπείας. Μια θετική ανοσολογική ανταπόκριση που ορίζεται ως ≥ 4 φορές αύξηση στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε από λιγότερα άτομα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Μικρές αριθμητικές διαφορές στην ανταπόκριση στο τοξοειδές τετάνου και στον πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου ορότυπου 3 σημειώθηκαν υπέρ της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς σε ασθενείς που λαμβάνουν φουμαρική τεγομίλη. Τα ζώντα εμβόλια ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο πιθανός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο εάν δεν εμβολιαστεί.

Άλλα παράγωγα φουμαρικού οξέος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγώγων φουμαρικού οξέος (τοπικά ή συστηματικά, π.χ. φουμαρικός διμεθυλεστέρας).

Στους ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από τις εστεράσες πριν φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία και ο περαιτέρω μεταβολισμός λαμβάνει χώρα μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς να υπάρχει εμπλοκή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν εντοπίστηκαν πιθανοί κίνδυνοι αλληλεπίδρασης φαρμάκων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μια μελέτη p-γλυκοπρωτεΐνης ή από μελέτες δέσμευσης πρωτεϊνών του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (κύριος μεταβολίτης της φουμαρικής τεγομίλης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα).

Επιδράσεις άλλων ουσιών στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται συχνά σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και η οξική γλατιραμερή, δοκιμάστηκαν κλινικά για πιθανές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν επηρέασαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Στοιχεία από μελέτες υγιών εθελοντών υποδηλώνουν ότι η ερυθρίαση που σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι πιθανό να μεσολαβείται από τις προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες με υγιείς εθελοντές, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, σε διάστημα χορήγησης 4 ημερών και 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από τη συγχορήγηση με φουμαρική τεγομίλη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ. Δεν έχει μελετηθεί η μακροπρόθεσμη (> 4 εβδομάδες) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λίθιο) μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα νεφρικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. πρωτεϊνουρία, βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουμαρική τεγομίλη (βλ. παράγραφο 4.4 Αιματολογικές/εργαστηριακές εξετάσεις).

Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινόπνευματος δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών οινόπνευματών ποτών (με αλκοολικό βαθμό άνω από 30% κατ' όγκον) θα πρέπει να αποφεύγεται εντός μίας ώρας από τη λήψη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, καθώς το οινόπνευμα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε άλλες ουσίες

Αν και δεν μελετήθηκε με τη φουμαρική τεγομίλη, οι *in vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και των από στόματος αντισυλληπτικών. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα με συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε καμία σχετική αλλαγή στην έκθεση σε από του στόματος αντισυλληπτικό. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με από στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φουμαρικής τεγομίλης στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων με φουμαρικό διμεθυλεστέρα έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση φουμαρικής τεγομίλης σε εγκύους. Υπάρχουν δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών για μια άλλη ουσία φουμαρικού διμεθυλεστέρα (περιπτώσεις έκβασης κύησης μεταξύ 300-1000), με βάση ένα μητρώο κυήσεων και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Στο μητρώο κυήσεων του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, τεκμηριώθηκαν 289 εκβάσεις κύησης που συλλέχθηκαν προοπτικά για ασθενείς με ΠΣ που εκτέθηκαν σε φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν 4,6 εβδομάδες κύησης με περιορισμένη έκθεση μετά την έκτη εβδομάδα κύησης (44 εκβάσεις κύησης). Η έκθεση σε φουμαρικό διμεθυλεστέρα κατά τα πρώτα στάδια της κύησης καταδεικνύει την μη ύπαρξη συγγενών δυσπλασιών ή εμβρυικής τοξικότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος από την πιο παρατεταμένη έκθεση σε φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή την έκθεση σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης δεν είναι γνωστός.

Μελέτες σε ζώα με φουμαρικό διμεθυλεστέρα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της φουμαρικής τεγομίλης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η φουμαρική τεγομίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φουμαρική τεγομίλη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με τη φουμαρική τεγομίλη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της φουμαρικής τεγομίλης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες με άλλο φουμαρικό διμεθυλεστέρα δεν υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φουμαρική τεγομίλη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά την από στόματος χορήγηση, η φουμαρική τεγομίλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζονται ταχέως σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα πριν φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι παρόμοιες μετά τον μεταβολισμό τους.

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ερυθρίαση (35%) και τα γαστρεντερικά συμβάντα (π.χ. διάρροια (14%), ναυτία (12%), κοιλιακό άλγος (10%), άλγος άνω κοιλιακής χώρας (10%)). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάντα τείνουν να ξεκινούν χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (κυρίως κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβάντα, αυτά τα συμβάντα μπορεί να συνεχίσουν να συμβαίνουν ανά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση > 1%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν ερυθρίαση (3%) και γαστρεντερικά συμβάντα (4%).

Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, συνολικά 2.513 ασθενείς έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα για χρονικές περιόδους έως και 12 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 11.318 ανθρωποέτη. Συνολικά 1.169 ασθενείς έχουν λάβει τουλάχιστον 5 έτη θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα και 426 ασθενείς έχουν λάβει τουλάχιστον 13 έτη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η εμπειρία από μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συνάδει με την εμπειρία από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, μελέτες ασφάλειας μετά την έγκριση και αυθόρμητες αναφορές, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι MedDRA ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζεται παρακάτω με τις ακόλουθες κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστής συχνότητας
	Έρπης ζωστήρας	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Μη γνωστής συχνότητας
	Δύσπνοια	Μη γνωστής συχνότητας
	Υποξία	Μη γνωστής συχνότητας
	Υπόταση	Μη γνωστής συχνότητας
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθημα καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Έξαψη	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Ρινόρροια	Μη γνωστής συχνότητας
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές

	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης	Συχνές
	Αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης	Συχνές
	Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο	Σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Διερευνήσεις	Κετόνες μετρημένες στα ούρα	Πολύ συχνές
	Παρουσία λευκοματινής στα ούρα	Συχνές
	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίαση

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συνήθως περιγράφεται ως ερυθρίαση ή έξαψη, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβάντα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμός και αίσθημα καύσου). Τα συμβάντα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (κυρίως κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβάντα μπορεί να συνεχίσουν να συμβαίνουν ανά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η πλειονότητα των ασθενών με ερυθρίαση εκδήλωσε συμβάντα ερυθρίασης ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Συνολικά, το 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σταμάτησαν λόγω ερυθρίασης. Η επίπτωση της σοβαρής ερυθρίασης, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβάντων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες τείνουν να ξεκινούν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (κυρίως κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς που παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάντα, αυτά τα συμβάντα μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Στην πλειονότητα των ασθενών που παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβάντα, τα συμβάντα αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Τέσσερα τις εκατό (4%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα διέκοψαν λόγω γαστρεντερικών συμβάντων. Η επίπτωση των σοβαρών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1% ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Με βάση δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξήσεις είχαν ηπατικές τρανσαμινάσες που ήταν < 3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN). Η αυξημένη επίπτωση των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ≥ 3 φορές ULN, αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 5% και 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% και 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι οριστικές διακοπές λόγω αυξημένων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν < 1%, ενώ παρόμοιο ήταν το ποσοστό για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης > 2 φορές το ULN.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιστατικά ηπατικής βλάβης επαγόμενης από φάρμακο (αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης > 2 φορές το ULN) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έπειτα από χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα, τα οποία απέδραμαν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι περισσότεροι ασθενείς (> 98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% από την τιμή της αρχικής αξιολόγησης. Ο μέσος και ο διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός των φυσιολογικών ορίων. Αριθμοί λεμφοκυττάρων < $0,5 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκαν σε ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Αριθμός λεμφοκυττάρων < $0,2 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή που έλαβε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες και μη), το 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν λεμφοπενία (που ορίζεται σε αυτές τις μελέτες ως < $0,91 \times 10^9/L$). Ήπια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,8 \times 10^9/L$ έως < $0,91 \times 10^9/L$) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών· μέτρια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,5 \times 10^9/L$ έως < $0,8 \times 10^9/L$) με διάρκεια τουλάχιστον έξι μηνών παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών· βαριά μορφή λεμφοπενία (αριθμοί < $0,5 \times 10^9/L$) με διάρκεια τουλάχιστον έξι μηνών παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών. Στην ομάδα με βαριά λεμφοπενία, ο μεγαλύτερος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε σε επίπεδα < $0,5 \times 10^9/L$ με τη συνέχιση της θεραπείας.

Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, την εβδομάδα 48 της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (n=185), τα CD4+ T κύτταρα μειώθηκαν σε μέτριο βαθμό (αριθμοί $\geq 0,2 \times 10^9/L$ έως < $0,4 \times 10^9/L$) ή σε βαθμό βαριάς μορφής (< $0,2 \times 10^9/L$) σε ποσοστό έως και 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ τα CD8+ T κύτταρα μειώθηκαν συχνότερα σε ποσοστό έως και 59% των ασθενών με αριθμούς < $0,2 \times 10^9/L$ και 25% των ασθενών με αριθμούς < $0,1 \times 10^9/L$. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN) παρακολούθηθηκαν για την ανάκτηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο LLN (βλ. παράγραφο 5.1).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Περιστατικά λοιμώξεων από τον ιό John Cunningham (JCV) που προκαλεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχουν αναφερθεί με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε αναπηρία βαριάς μορφής. Σε μία από τις κλινικές δοκιμές, ένας ασθενής που λάμβανε φουμαρικό διμεθυλεστέρα ανέπτυξε PML στο πλαίσιο

παρατεταμένης λεμφοπενίας βαριάς μορφής (αριθμοί λεμφοκυττάρων κατά κύριο λόγο $< 0,5 \times 10^9/L$ για 3,5 χρόνια), με θανατηφόρα έκβαση. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, η PML εμφανίστηκε επίσης παρουσία μέτριας και ήπιας λεμφοπενίας ($> 0,5 \times 10^9/L$ έως $< LLN$, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου).

Σε αρκετά περιστατικά PML με προσδιορισμό των υποσυνόλων των T κυττάρων κατά τη στιγμή της διάγνωσης της PML, παρατηρήθηκε ότι ο αριθμός των CD8+ T κυττάρων μειώθηκε σε επίπεδα $< 0,1 \times 10^9/L$, ενώ οι μειώσεις στον αριθμό των CD4+ T κυττάρων ήταν ποικίλες (κυμαίνονταν από $< 0,05$ έως $0,5 \times 10^9/L$) και συσχετίστηκαν περισσότερο με τη συνολική βαρύτητα της λεμφοπενίας ($< 0,5 \times 10^9/L$ έως $< LLN$). Κατά συνέπεια, η αναλογία των CD4+/CD8+ αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς.

Η παρατεταμένη μέτρια έως βαριά λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης PML υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ωστόσο, PML εμφανίστηκε επίσης σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία. Επιπρόσθετα, η πλειονότητα των περιστατικών PML που εμφανίστηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς > 50 ετών.

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με χρήση φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Σε μια υπό εξέλιξη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, στην οποία 1.736 ασθενείς με ΠΣ έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, περίπου το 5% παρουσίασε ένα ή περισσότερα περιστατικά έρπητα ζωστήρα, εκ των οποίων το 42% ήταν ήπιας μορφής, το 55% μέτριας μορφής και το 3% βαριάς μορφής. Ο χρόνος έως την έναρξη από την πρώτη δόση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα κυμαινόταν από περίπου 3 μήνες έως 13 έτη. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν σοβαρά συμβάντα, τα οποία στο σύνολό τους απέδραμαν. Οι περισσότεροι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμφάνισαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμό λεμφοκυττάρων πάνω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους. Στην πλειονότητα των ασθενών με ταυτόχρονο αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το LLN, η λεμφοπενία βαθμολογήθηκε ως μέτριας ή βαριάς μορφής. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, τα περισσότερα περιστατικά λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα δεν ήταν σοβαρά και απέδραμαν με θεραπεία. Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα για τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα για το διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι περιορισμένα. Ωστόσο, σύμφωνα με τις αναφορές, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ έως $< 0,8 \times 10^9/L$) ή βαριά ($< 0,5 \times 10^9/L$ έως $0,2 \times 10^9/L$) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η μέτρηση των κετονών στα ούρα (τιμή 1+ και άνω) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (45%) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10 %). Καμία ανεπιθύμητη κλινική συνέπεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές.

Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία μείωση από την τιμή της αρχικής αξιολόγησης στα 2 έτη: 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή της αρχικής αξιολόγησης στα 2 έτη: 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους.

Μια παροδική αύξηση του μέσου αριθμού ηωσινοφύλων παρατηρήθηκε κατά τους πρώτους 2 μήνες της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 96 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με RRMS (n=7 ηλικίας 10 έως κάτω των 13 ετών και n=71

ηλικίας 13 έως κάτω των 18 ετών), οι ασθενείς έλαβαν 120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας. Το προφίλ ασφαλείας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε παρόμοιο με αυτό που είχε παρατηρηθεί προηγουμένως στους ενήλικους ασθενείς.

Ο σχεδιασμός της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής διέφερε από εκείνο των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής στις αριθμητικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ του παιδιατρικού και του ενήλικου πληθυσμού.

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά ($\geq 10\%$) στον παιδιατρικό από ό,τι στον ενήλικο πληθυσμό:

- Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 28% των ασθενών που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα, σε σύγκριση με το 36% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη βήτα-1α.
- Γαστρεντερικές διαταραχές αναφέρθηκαν στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα έναντι 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών, το κοιλιακό άλγος και ο έμετος αναφέρθηκαν πιο συχνά στα άτομα υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα.
- Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου αναφέρθηκαν στο 32% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα έναντι του 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών, το στοματοφαρυγγικό άλγος και ο βήχας αναφέρθηκαν πιο συχνά στα άτομα υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα.
- Δυσμηνόρροια αναφέρθηκε στο 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα έναντι του 7% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη βήτα-1α.

Σε μια μικρή, μη ελεγχόμενη μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας· πληθυσμός ασφαλείας, $n=22$), ακολουθούμενη από μια μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (240 mg δύο φορές την ημέρα· πληθυσμός ασφαλείας $n=20$), το προφίλ ασφαλείας φαινόταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας που αναφέρθηκαν, τα συμπτώματα που περιγράφηκαν ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του προϊόντος. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του διμεθυλο-φουμαρικού εστέρα ούτε γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με βάση τα συμπτώματα, όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, άλλα ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX10

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός βάσει του οποίου η φουμαρική τεγομίλη επιτυγχάνει θεραπευτικές επιδράσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η φουμαρική τεγομίλη δρα μέσω του κύριου ενεργού μεταβολίτη, του φουμαρικού μονομεθυλεστερά. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις του φουμαρικού μονομεθυλεστερά φαίνεται να μεσολαβούνται κυρίως από την ενεργοποίηση της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα 2 τύπου παράγοντα προερχόμενου από ερυθροειδές (Nrf2). Έχει αποδειχθεί ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς επιτυγχάνει αυξορρύθμιση της έκφρασης των αντιοξειδωτικών γονιδίων που εξαρτώνται από τον Nrf2 σε ασθενείς (π.χ. αφυδρογονάση NAD(P)H, κινόνη 1 [NQO1]).

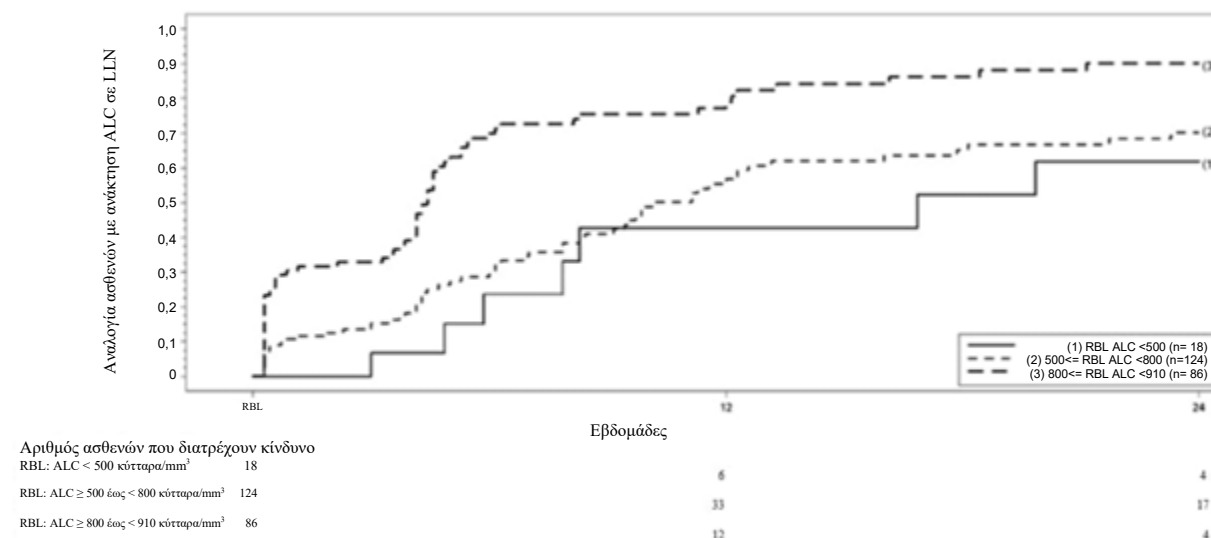
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς κατέδειξε αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς και ο φουμαρικός μονομεθυλεστεράς (ο κύριος μεταβολίτης του φουμαρικού διμεθυλεστερά και της φουμαρικής τεγομίλης) μείωσαν σημαντικά την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών ως απόκριση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα σε προκλινικά μοντέλα. Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς επηρέασε τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω μειορρύθμισης των προφίλ προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TH1, TH17), παρουσιάζοντας μια μεροληπτική στάση απέναντι στην αντιφλεγμονώδη παραγωγή (TH2). Ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς κατέδειξε θεραπευτική δράση σε πολλαπλά μοντέλα φλεγμονώδους και νευροφλεγμονώδους βλάβης. Σε μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με ΠΣ (DEFINE, CONFIRM και ENDORSE), μετά τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή της αρχικής αξιολόγησης κατά το πρώτο έτος και, στη συνέχεια, σταθεροποιήθηκε. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερά με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN, 910 κύτταρα/mm³) τελούσαν υπό παρακολούθηση για την ανάκτηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο LLN.

Η Εικόνα 1 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που εκτιμάται ότι ανακτούν το LLN με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier χωρίς παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής. Η αρχική αξιολόγηση ανάκτησης (RBL) ορίστηκε ως η τελευταία ALC κατά τη θεραπεία πριν από τη διακοπή του φουμαρικού διμεθυλεστερά. Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ανέκαμψαν σε LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/L$) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24, οι οποίοι παρουσίαζαν ήπια, μέτρια ή βαριά λεμφοπενία κατά την RBL, παρουσιάζεται στους Πίνακες 1, 2 και 3 με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% κατά σημείο. Το τυπικό σφάλμα του εκτιμητή Kaplan-Meier της συνάρτησης επιβίωσης υπολογίζεται με τον τύπο Greenwood.

Εικόνα 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών με ανάκτηση σε επίπεδα ≥ 110 κύτταρα/mm³ LLN από τη αρχική αξιολόγηση της ανάκτησης (RBL)



Πίνακας 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι ανέκτησαν το LLN, ήπια λεμφοπενία κατά την αρχική αξιολόγηση της ανάκτησης (RBL), εξαιρουμένων των ασθενών με παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής

Αριθμός ασθενών με ήπια λεμφοπενία ^a που διατρέχουν κίνδυνο	Αρχική αξιολόγηση N=86	Εβδομάδα 12 N=12	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που επιτυγχάνει το LLN (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Ασθενείς με ALC < 910 και ≥ 800 κύτταρα/mm³ κατά την RBL, εξαιρουμένων όσων παρουσίασαν παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής.

Πίνακας 2: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι ανέκτησαν το LLN, μέτρια λεμφοπενία κατά την αρχική αξιολόγηση της ανάκτησης (RBL), εξαιρουμένων των ασθενών με παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής

Αριθμός ασθενών με μέτρια λεμφοπενία ^a που διατρέχουν κίνδυνο	Αρχική αξιολόγηση N=124	Εβδομάδα 12 N=33	Εβδομάδα 24 N=17
Ποσοστό που επιτυγχάνει το LLN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Ασθενείς με ALC < 800 και ≥ 500 κύτταρα/mm³ κατά την RBL, εξαιρουμένων των ασθενών με παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής.

Πίνακας 3: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι ανέκτησαν το LLN, λεμφοπενία βαριάς μορφής κατά την αρχική αξιολόγηση της ανάκτησης (RBL), εξαιρουμένων των ασθενών με παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής

Αριθμός ασθενών με λεμφοπενία βαριάς μορφής ^a που διατρέχουν κίνδυνο	Αρχική αξιολόγηση N=18	Εβδομάδα 12 N=6	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που επιτυγχάνει το LLN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Ασθενείς με ALC < 500 κύτταρα/mm³ κατά την RBL, εξαιρουμένων των ασθενών με παρατεταμένη λεμφοπενία βαριάς μορφής.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η φουμαρική τεγομίλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζονται ταχέως από τις εστεράσες πριν φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία στον ίδιο ενεργό μεταβολίτη, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, κατά την από στόματος χορήγηση. Έχει καταδειχθεί η συγκρισιμότητα της ΦΚ της φουμαρικής τεγομίλης με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα μέσω της ανάλυσης της έκθεσης στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 5.2), επομένως τα προφίλ αποτελεσματικότητας αναμένεται να είναι παρόμοια. Επίσης, η φύση, το μοτίβο και η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν και από τις δύο προεγκριτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας ήταν παρόμοια για τη φουμαρική τεγομίλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Κλινικές μελέτες με φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 2 ετών (μελέτη DEFINE με 1.234 ασθενείς και μελέτη CONFIRM με 1.417 ασθενείς) με τη συμμετοχή ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS). Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϊούσες μορφές ΠΣ.

Η αποτελεσματικότητα (βλ. πίνακα 4) και η ασφάλεια καταδείχθηκαν σε ασθενείς με βαθμολογία από 0 έως 5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS), οι οποίοι είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την τυχαιοποίηση ή, εντός των 6 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, είχαν υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου που ανέδειξε τουλάχιστον μία Gd προσλαμβάνουσα βλάβη (Gd+). Η μελέτη CONFIRM περιλάμβανε έναν συγκριτικό παράγοντα αναφοράς, την οξική γλατιραμέρη, με τυφλοποιημένο αξιολογητή (δηλαδή ο ιατρός/ερευνητής της μελέτης που αξιολογούσε την ανταπόκριση στη θεραπεία δεν γνώριζε ποια θεραπεία λάμβανε ο ασθενής).

Στη μελέτη DEFINE, οι ασθενείς είχαν τις ακόλουθες διάμεσες τιμές χαρακτηριστικών κατά την αρχική αξιολόγηση: ηλικία 39 ετών, διάρκεια νόσου 7,0 έτη, βαθμολογία EDSS 2,0. Επιπλέον, το 16% των ασθενών είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5, το 28% είχε ≥ 2 υποτροπές το προηγούμενο έτος και το 42% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για τη ΠΣ. Στην κοόρτη που υποβλήθηκε σε MRI, το 36% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν Gd+ βλάβες κατά την αρχική αξιολόγηση (μέσος αριθμός Gd+ βλαβών 1,4).

Στη μελέτη CONFIRM, οι ασθενείς είχαν τις ακόλουθες διάμεσες τιμές χαρακτηριστικών κατά την αρχική αξιολόγηση: ηλικία 37 ετών, διάρκεια νόσου 6,0 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5. Επιπλέον, το 17% των ασθενών είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5, το 32% είχε ≥ 2 υποτροπές το προηγούμενο έτος και το 30% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για τη ΠΣ. Στην κοόρτη που υποβλήθηκε σε MRI, το 45% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν Gd+ βλάβες κατά την αρχική αξιολόγηση (μέσος αριθμός Gd+ βλαβών 2,4).

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν κλινικά ουσιώδη και στατιστικά σημαντική μείωση ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη DEFINE, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασαν στα 2 έτη, και το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη CONFIRM, δηλαδή το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) στα 2 έτη.

Το ARR για την οξική γλατιραμέρη και το εικονικό φάρμακο ήταν 0,286 και 0,401, αντίστοιχα στη μελέτη CONFIRM, που αντιστοιχεί σε μείωση 29% ($p=0,013$), η οποία συνάδει με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συνταγογράφησης.

Πίνακας 4: Κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία MRI για τις μελέτες DEFINE and CONFIRM

	DEFINE	CONFIRM
--	--------	---------

	Εικονικό φάρμακο	Φουμαρικός διμεθυλεστέρας 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Φουμαρικός διμεθυλεστέρας 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλατιραμερή
Κλινικά καταληκτικά σημεία^a					
Αρ. ασθενών	408	410	363	359	350
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Λόγος αναλογιών (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Ποσοστό ασθενών με υποτροπή	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στις 12 εβδομάδες	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στις 24 εβδομάδες	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Καταληκτικά σημεία MRI^β					
Αρ. ασθενών	165	152	144	147	161
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων ή προσφάτως διευρυμένων T2 βλαβών σε διάστημα 2 ετών	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός Gd βλαβών σε διάστημα 2 ετών	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Λόγος πιθανοτήτων (95 % CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων υποέντονων T1 βλαβών σε διάστημα 2 ετών	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aΌλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων είχαν σκοπό τη θεραπεία. ^βΗ ανάλυση της MRI χρησιμοποίησε κοόρτη MRI

*P-τιμή < 0,05, **P-τιμή < 0,01, ***P-τιμή < 0,0001, #μη στατιστικά σημαντικό

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 8 ετών (ENDORSE) εντάχθηκαν 1.736 επιλέξιμοι ασθενείς με RRMS από τις κεντρικές μελέτες (DEFINE και CONFIRM). Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε ασθενείς με RRMS. Από τους 1.736 ασθενείς, περίπου οι μισοί (909, 52%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 6 έτη ή περισσότερο. Συνολικά 501 ασθενείς έλαβαν συνεχή θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε δόση 240 mg δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες και 249 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εικονικό φάρμακο στις μελέτες DEFINE και

CONFIRM έλαβαν θεραπεία σε δόση 240 mg δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ENDORSE. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνεχή θεραπεία δύο φορές την ημέρα έλαβαν θεραπεία για έως και 12 έτη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης ENDORSE, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές την ημέρα δεν παρουσίασαν υποτροπή. Για ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες, το προσαρμοσμένο ARR ήταν 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, και 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) στη μελέτη ENDORSE. Για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το προσαρμοσμένο ARR μειώθηκε από 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM σε 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190) στη μελέτη ENDORSE.

Στη μελέτη ENDORSE, η πλειονότητα των ασθενών (> 75%) δεν είχε επιβεβαιωμένη εξέλιξη αναπηρίας (η οποία μετρήθηκε ως διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας στους 6 μήνες). Συγκεντρωτικά αποτελέσματα από τις τρεις μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν σταθερά και χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας με ελαφριά αύξηση στις μέσες βαθμολογίες EDSS σε όλη τη διάρκεια της μελέτης ENDORSE. Οι αξιολογήσεις MRI (έως το έτος 6, συμπεριλαμβανομένων 752 ασθενών που είχαν προηγουμένως συμπεριληφθεί στη κοόρτη MRI των μελετών DEFINE και CONFIRM έδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) δεν είχε Gd προσλαμβάνουσες βλάβες. Κατά τη διάρκεια των 6 ετών, ο ετήσιος προσαρμοσμένος μέσος αριθμός νέων ή προσφάτως διευρυμένων T2 βλαβών και νέων T1 βλαβών παρέμεινε χαμηλός.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα της νόσου:

Στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπείας σε υποτροπές σε μια υποομάδα ασθενών με υψηλή ενεργότητα της νόσου, ενώ η επίδραση στη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας έως τους 3 μήνες δεν ήταν σαφώς τεκμηριωμένη. Λόγω του σχεδιασμού των μελετών, η υψηλή ενεργότητα της νόσου ορίστηκε ως εξής:

- Ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στην MRI εγκεφάλου (n=42 στη μελέτη DEFINE, n=51 στη μελέτη CONFIRM) ή,
- Ασθενείς που παρουσίασαν αποτυχία ανταπόκρισης σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο (τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) βήτα-ιντερφερόνης, που είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 9 υπερέντονες T2 βλάβες σε MRI ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη ή ασθενείς με αμετάβλητο ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών κατά το προηγούμενο έτος σε σύγκριση με τα προηγούμενα 2 έτη (n=177 στη μελέτη DEFINE, n=141 στη μελέτη CONFIRM).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της φουμαρικής τεγομίλης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Ωστόσο, καθώς η βιοϊσοδυναμία της φουμαρικής τεγομίλης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα καταδείχθηκε σε ενήλικες, με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αναμένεται ότι ισογραμμομοριακές δόσεις φουμαρικής τεγομίλης θα έχουν ως αποτέλεσμα παρόμοια επίπεδα έκθεσης σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα σε έφηβους ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών με εκείνα που παρατηρούνται στον πληθυσμό που έλαβε φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην παιδιατρική RRMS αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία (ιντερφερόνη βήτα-1α) μελέτη ανοικτής επισήμανσης παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως κάτω των 18 ετών. Εκατόν πενήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν φουμαρικό διμεθυλεστέρα (240 mg δύο φορές την ημέρα, από του στόματος χορήγηση) ή ιντερφερόνη βήτα-1α (30 mcg ενδομυϊκά, μία φορά την εβδομάδα) για 96 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών χωρίς νέες ή προσφάτως διευρυμένες υπερέντονες T2 βλάβες σε MRI εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των νέων ή προσφάτως διευρυμένων υπερέντονων T2 βλαβών σε MRI εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Παρουσιάζονται περιγραφικά

στατιστικά στοιχεία καθώς δεν είχε προγραμματιστεί εκ των προτέρων επιβεβαιωτική υπόθεση για το κύριο καταληκτικό σημείο.

Το ποσοστό των ασθενών στον πληθυσμό ITT χωρίς νέες ή προσφάτως διευρυμένες T2 βλάβες σε MRI την εβδομάδα 96 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση ήταν 12,8% για το φουμαρικό διμεθυλεστέρα έναντι 2,8% στην ομάδα της ιντερφερόνης βήτα-1α. Ο μέσος αριθμός των νέων ή προσφάτως διευρυμένων T2 βλαβών την εβδομάδα 96 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση, προσαρμοσμένος για τον αρχικό αριθμό των T2 βλαβών και την ηλικία (πληθυσμός ITT εξαιρουμένων των ασθενών χωρίς μετρήσεις MRI) ήταν 12,4 για το φουμαρικό διμεθυλεστέρα και 32,6 για την ιντερφερόνη βήτα-1α.

Η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν 34% στην ομάδα του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και 48% στην ομάδα της ιντερφερόνης βήτα-1α μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης ανοικτής επισημάνσης διάρκειας 96 εβδομάδων.

Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 13 και έως κάτω των 18 ετών) που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν ποιοτικά συνεπές με αυτό που έχει παρατηρηθεί προηγουμένως σε ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικές μελέτες με φουμαρική τεγομίλη

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης με σκληρά καψάκια φουμαρικής τεγομίλης περιλαμβάνει τέσσερις μελέτες φαρμακοκινητικής σε υγιείς ενήλικους.

Η αρχική μελέτη επέτρεψε τον χαρακτηρισμό ενός ασφαλούς εύρους δόσης για τη φουμαρική τεγομίλη, την περιγραφή του μεταβολισμού στον άνθρωπο και την επιλογή ενός τελικού φαρμακευτικού σκευάσματος για τις μετέπειτα μετεγκριτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας.

Οι τρεις μετεγκριτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας διεξήχθησαν υπό διάφορες συνθήκες σε ό,τι αφορά την κατανάλωση γεύματος. Και οι τρεις μελέτες ήταν παρόμοιου σχεδιασμού και διεξήχθησαν σε παρόμοιους πληθυσμούς μελέτης, σε υγιείς άνδρες και γυναίκες.

Η από στόματος χορηγούμενη φουμαρική τεγομίλη υφίσταται ταχεία προσυστηματική υδρόλυση από εστέρας και μετατρέπεται στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, και τους ανενεργούς μεταβολίτες. Η φουμαρική τεγομίλη δεν είναι ποσοτικοποιήσιμη στο πλάσμα έπειτα από του στόματος χορήγηση. Επομένως, όλες οι αξιολογήσεις της βιοϊσοδυναμίας με φουμαρική τεγομίλη πραγματοποιήθηκαν με συγκεντρώσεις φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στο πλάσμα.

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής έχει εκτιμήσει την έκθεση στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα έπειτα από στόματος χορήγηση 348 mg φουμαρικής τεγομίλης και 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες βιοϊσοδυναμίας με φουμαρική τεγομίλη υπό συνθήκες νηστείας, κατανάλωσης χαμηλοθερμιδικού γεύματος με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (ισοδύναμου με τη λήψη ενός ελαφρού γεύματος ή σνακ) και υπό συνθήκες κατανάλωσης γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες. Η φουμαρική τεγομίλη αναμένεται να παρέχει παρόμοιο συνολικό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Απορρόφηση

Καθώς τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια της φουμαρικής τεγομίλης περιέχουν μίνι δισκία, τα οποία προστατεύονται από εντερική επικάλυψη, η απορρόφηση δεν ξεκινά πριν εξέλθουν από το στομάχι (συνήθως εντός 1 ώρας). Η διάμεση τιμή T_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα κατά τη χορήγηση σκληρών καψακίων φουμαρικής τεγομίλης είναι 2,0 ώρες (εύρος 0,75 έως 5,0 ώρες), όταν η φουμαρική τεγομίλη χορηγείται σε κατάσταση νηστείας και 4,67 ώρες (εύρος 0,67 έως 9,0 ώρες), όταν η φουμαρική τεγομίλη χορηγείται μετά από γεύμα. Μετά από μια εφάπαξ δόση 348 mg που χορηγήθηκε σε κατάσταση νηστείας ή σίτισης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση φουμαρικού

μονομεθυλεστέρα ($C_{\max}$) ήταν 2.846,12 ng/ml και 1.443,49 ng/ml, αντίστοιχα. Η συνολική έκταση της έκθεσης στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα (δηλ. $AUC_{0-\infty}$) σε κατάσταση νηστείας ή μετά από γεύμα ήταν 3.693,05 ng/ml*h και 3.086,56 ng/ml*h σε υγιή άτομα. Συνολικά, η τιμή $C_{\max}$ και η AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα αυξήθηκαν περίπου αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση, στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν (από 174,2 mg έως 348,4 mg φουμαρικής τεγομίλης ως εφάπαξ δόσεις).

Η φουμαρική τεγομίλη θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή λόγω της βελτιωμένης ανεκτικότητας σε σχέση με την ερυθρίαση ή τα γαστρεντερικά ανεπιθύμητα συμβάντα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα έπεται από στόματος χορήγηση 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα κυμαίνεται μεταξύ 60 L και 90 L. Η δέσμευση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα σε ανθρώπινη πρωτεΐνη πλάσματος ήταν μικρότερη από 25% και δεν εξαρτιόταν από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Στον άνθρωπο, η φουμαρική τεγομίλη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό από εστεράσες, οι οποίες απαντώνται ευρέως στον γαστρεντερικό σωλήνα, το αίμα και τους ιστούς, πριν φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Ο μεταβολισμός της εστεράσης της φουμαρικής τεγομίλης παράγει φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, τον ενεργό μεταβολίτη, και τετρααιθυλενογλυκόλη ως κύριο ανενεργό μεταβολίτη. Η μέση έκθεση σε τετρααιθυλενογλυκόλη (TTEG), όπως μετριέται βάσει της AUC_{0-t} , υπερβαίνει τη μέση έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα κατά περίπου 22%. Στον άνθρωπο, ο μονομεθυλ-φουμαρυλο-τετρααιθυλενογλυκολικός εστέρας του φουμαρικού οξέος (FA-TTEG-MMF) και η φουμαρυλο-τετρααιθυλενογλυκόλη (FA-TTEG) έχουν ταυτοποιηθεί ως παροδοικοί δευτερεύοντες μεταβολίτες στο πλάσμα, σε συγκεντρώσεις της τάξης των ng/mL. *In vitro* δεδομένα με χρήση κλασμάτων S9 ανθρώπινου ήπατος υποδηλώνουν ταχύ μεταβολισμό σε φουμαρικό οξύ, τετρααιθυλενογλυκόλη και φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, αντίστοιχα.

Ο περαιτέρω μεταβολισμός του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα πραγματοποιείται μέσω εστερασών και εν συνεχεία μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA), χωρίς εμπλοκή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Το φουμαρικό και το κιτρικό οξύ, καθώς και η γλυκόζη είναι οι απορρέοντες μεταβολίτες του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα που ανιχνεύονται στο πλάσμα.

Αποβολή

Ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας αποβάλλεται κυρίως ως διοξείδιο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα, ενώ στα ούρα ανακτώνται μόνο ίχνη. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι σύντομος (περίπου 1 ώρα) και δεν υπάρχει φουμαρικός μονομεθυλεστέρας σε κυκλοφορία στην πλειονότητα των ατόμων μετά από 24 ώρες.

Δεν αναμένεται συσσώρευση μητρικού φαρμάκου ή φουμαρικού μονομεθυλεστέρα με πολλαπλές δόσεις φουμαρικής τεγομίλης στο θεραπευτικό σχήμα.

Η τετρααιθυλενογλυκόλη (TTEG) αποβάλλεται από το πλάσμα με μέσο $\pm$ SD τελικό χρόνο ημιζωής $1,18 \pm 0,12$ ώρες. Η τετρααιθυλενογλυκόλη αποβάλλεται κυρίως στα ούρα.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στο φουμαρικό μονομεθυλεστέρα αυξάνεται κατά προσέγγιση με δοσοανάλογο τρόπο με εφάπαξ δόσεις φουμαρικής τεγομίλης στο εύρος δόσης 174,2 mg έως 348,4 mg που μελετήθηκε, το οποίο αντιστοιχεί σε εύρος δόσης φουμαρικού διμεθυλεστέρα από 120 mg έως 240 mg.

Η γραμμικότητα της δόσης με τα από στόματος σκευάσματα φουμαρικού διμεθυλεστέρα κατέδειξε ότι η σχετική έκθεση στο φουμαρικό μονομεθυλεστέρα αυξάνεται κατά προσέγγιση με δοσοανάλογο τρόπο με εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις στο εύρος δόσης 49 mg έως 980 mg που μελετήθηκε.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), το σωματικό βάρος είναι η κύρια συμμεταβλητή της έκθεσης σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα (βάσει C_{max} και AUC) για ασθενείς με RRMS, αλλά δεν επηρέασε τα μέτρα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Το φύλο και η ηλικία δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα. Η φαρμακοκινητική δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει μελετηθεί το προφίλ φαρμακοκινητικής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα μετά τη χορήγηση φουμαρικής τεγομίλης. Το προφίλ φαρμακοκινητικής των 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μια μικρή, μη ελεγχόμενη μελέτη ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών (n=21). Η φαρμακοκινητική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αυτούς τους έφηβους ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε προηγουμένως σε ενήλικους ασθενείς (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l, AUC_{0-12 ώρες}: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, που αντιστοιχεί σε μια συνολική ημερήσια AUC 7,24 h.mg/l).

Καθώς η βιοϊσοδυναμία της φουμαρικής τεγομίλης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα καταδείχθηκε σε ενήλικους, με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αναμένεται ότι ισογραμμομοριακές δόσεις φουμαρικής τεγομίλης θα έχουν ως αποτέλεσμα παρόμοια επίπεδα έκθεσης σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα σε εφήβους με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών, όπως παρατηρήθηκε σε αυτόν τον πληθυσμό υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διενεργήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Καθώς η φουμαρική τεγομίλη και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας μεταβολίζονται από εστεράσες, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος CYP450, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιogenese

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας με φουμαρική τεγομίλη.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας ήταν αρνητικοί σε μια σειρά δοκιμασιών *in vitro* (δοκιμασία Ames, δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα θηλαστικών). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν αρνητικός στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε επίμυες.

Ο ανθρώπινος μεταβολίτης FA-TTEG-MMF ήταν αρνητικός στη δοκιμασία Ames και σε μια *in vivo* συνδυαστική μικροπυρηνική δοκιμασία και δοκιμασία κομήτη σε επίμυες.

Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τον ανθρώπινο μεταβολίτη TTEG θεωρήθηκαν αρνητικά σε μια σειρά από *in vitro* μελέτες μεταλλαξιogenese και κυτταρογενετικής. Επιπλέον, δύο μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε μύες (ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση) και αρουραίους (από στόματος χορήγηση), αντίστοιχα, έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα έως και τη δόση των 5 g/kg.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με φουμαρική τεγομίλη.

Διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε μύες και επίμυες για έως και 2 έτη. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας χορηγήθηκε από στόματος σε δόσεις των 25, 75, 200 και 400 mg/kg/ημέρα σε μύες και σε δόσεις των 25, 50, 100 και 150 mg/kg/ημέρα σε επίμυες.

Σε μύες, η επίπτωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος αυξήθηκε σε δόση 75 mg/kg/ημέρα, με έκθεση (AUC) ισοδύναμη με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Σε επίμυες, η επίπτωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος και του αδενώματος των κυττάρων Leydig στους όρχεις αυξήθηκε σε δόση 100 mg/kg/ημέρα, με έκθεση περίπου 2 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η επίπτωση του πλακώδους θηλώματος και καρκινώματος στο μη αδενικό στομάχι (προστόμαχος) αυξήθηκε σε ισοδύναμη έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε μύες και σε χαμηλότερη έκθεση από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε επίμυες (με βάση την AUC). Δεν υπάρχει όργανο στον άνθρωπο που να αντιστοιχεί στον προστόμαχο των τρωκτικών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ικανότητα καρκινογένεσης με TTEG. Μια δημοσιευμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με αιθυλενογλυκόλες χαμηλού μοριακού βάρους κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης για το TTEG είναι χαμηλός, βάσει της απουσίας νεοπλασμάτων και σχηματισμού όγκων σε χρόνιες μελέτες σε τρωκτικά με αιθυλενογλυκόλη και διαιθυλενογλυκόλη, αντίστοιχα.

Τοξικολογία

Σε μια συγκριτική τοξικολογική μελέτη 90 ημερών σε επίμυες με φουμαρική τεγομίλη και φουμαρικό διμεθυλεστέρα, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο στομάχι (εστιακή/πολλαπλή πάχυνση, μη αδενική επιθηλιακή υπερπλασία), στους νεφρούς (σωληνοειδής βασηοφιλία/κενοτοπίωση) και στο πάγκρεας (απόπτωση των κυψελιδικών κυττάρων) σε ζώα που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη και φουμαρικό διμεθυλεστέρα, με παρόμοια επίπτωση και βαρύτητα. Όλα τα ευρήματα που σχετίζονται με τη φουμαρική τεγομίλη ήταν αναστρέψιμα στο τέλος μιας περιόδου ανάρρωσης 28 ημερών, εκτός από την απόπτωση των κυψελιδικών κυττάρων στο πάγκρεας ελάχιστης βαρύτητας των ομάδων θηλυκών που έλαβαν φουμαρική τεγομίλη και φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η επίπτωση της απόπτωσης των κυψελιδικών κυττάρων στο πάγκρεας στο τέλος της ανάρρωσης ήταν χαμηλότερη σε ζώα που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη.

Μια τοξικολογική μελέτη της ενδοφλέβιας χορήγησης διάρκειας 28 ημερών με ανθρώπινους μεταβολίτες FA-TTEG-MMF και FA-TTEG δεν έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες σε έκθεση που αντιστοιχεί σε 8–9,7 φορές τα επίπεδα της C_{max} στη MRHD της φουμαρικής τεγομίλης.

Διεξήχθησαν μελέτες με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε τρωκτικά, κονίκλους και πιθήκους με εναιώρημα φουμαρικού διμεθυλεστέρα (φουμαρικός διμεθυλεστέρας σε 0,8% υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη) που χορηγήθηκε με σίτιση διά καθετήρος στομάχου που εισέρχεται από το στόμα. Η μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε σκύλους διεξήχθη με από στόματος χορήγηση του καψακίου φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Παρατηρήθηκαν αλλαγές στους νεφρούς μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε μύες, επίμυες, σκύλους και πιθήκους. Σε όλα τα είδη παρατηρήθηκε αναδημιουργία επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων, γεγονός το οποίο υποδεικνύει βλάβη. Υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε επίμυες με χορήγηση δόσης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (μελέτη 2 ετών). Σε σκύλους που έλαβαν ημερήσιες από στόματος δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα για 11 μήνες, το περιθώριο που υπολογίστηκε για ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκε σε επίπεδα τριπλάσια της συνιστώμενης δόσης με βάση την AUC. Σε πιθήκους που λάμβαναν ημερήσιες από στόματος δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα για 12 μήνες, παρατηρήθηκε μονοκυτταρική νέκρωση σε επίπεδα διπλάσια της συνιστώμενης δόσης με βάση την AUC. Διάμεση

ίνωση και ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκαν σε έκθεση εξαπλάσια της συνιστώμενης δόσης με βάση την AUC. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Εκφυλιστικές αλλοιώσεις του σπερματικού επιθηλίου παρατηρήθηκαν στους όρχεις επίμυων και σκύλων. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα της συνιστώμενης δόσης σε επίμυες και τριπλάσια της συνιστώμενης δόσης σε σκύλους (με βάση την AUC). Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τα ευρήματα στον προστόμαχο μυών και επίμυων περιλάμβαναν υπερπλασία του πλακώδους επιθηλίου και υπερκεράτωση, φλεγμονή, καθώς και πλακώδες θήλωμα και καρκίνωμα, σε μελέτες διάρκειας 3 μηνών και άνω. Δεν υπάρχει όργανο στον άνθρωπο που να αντιστοιχεί στον προστόμαχο των μυών και των επίμυων.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με τη φουμαρική τεγομίλη.

Η από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρσενικούς αρουραίους, σε δόσεις των 75, 250 και 375 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών έως και την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (τουλάχιστον 2 φορές τη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC). Η από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις των 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και με συνέχιση έως την Ημέρα 7 της κύησης, προκάλεσε μείωση του αριθμού των σταδίων οίστρου ανά 14 ημέρες και αύξησε τον αριθμό των ζώων με παρατεταμένη ωχρινική φάση στην υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (11 φορές τη συνιστώμενη δόση σε βάση AUC).

Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν είχαν επίδραση στη γονιμότητα ή στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τη μεμβράνη του πλακούντα και φτάνει στο εμβρυϊκό αίμα σε επίμυες και κονίκλους, με αναλογίες συγκεντρώσεων στο πλάσμα εμβρύου προς της μητέρας 0,48 έως 0,64 και 0,1, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν διαμαρτίες διάπλασης σε καμία από τις δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε επίμυες ή κονίκλους. Η χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε από στόματος δόσεις των 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε έγκυους επίμυες κατά την περίοδο της οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα μητρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε επίπεδα 4 φορές τη συνιστώμενη δόση, με βάση την AUC, και χαμηλό βάρος εμβρύου, καθώς και καθυστερημένη οστεοποίηση (μετατάρσια και φάλαγγες οπίσθιων άκρων) σε επίπεδα 11 φορές τη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC. Το χαμηλότερο βάρος του εμβρύου και η καθυστερημένη οστεοποίηση θεωρήθηκαν δευτεροπαθή της μητρικής τοξικότητας (μειωμένο σωματικό βάρος και κατανάλωση τροφής).

Η από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις των 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα σε έγκυους κονίκλους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν είχε καμία επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, ενώ οδήγησε σε μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας σε επίπεδα 7 φορές τη συνιστώμενη δόση και σε αυξημένη αποβολή σε επίπεδα 16 φορές τη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC.

Η από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις των 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε επίμυες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο σωματικό βάρος στους απογόνους της γενιάς F1 και καθυστερήσεις στη σεξουαλική ωρίμανση σε αρσενικά της γενιάς F1 σε επίπεδα 11 φορές τη συνιστώμενη δόση σε βάση την AUC. Δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη γονιμότητα στους απογόνους της γενιάς F1. Το μειωμένο σωματικό βάρος των απογόνων θεωρήθηκε δευτεροπαθές της μητρικής τοξικότητας.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα υπό θεραπεία με φουμαρική τεγομίλη.

Δύο μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες με καθημερινή από στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 28 έως τη PND 90 έως 93 (ηλικία που ισοδυναμεί περίπου με ηλικία 3 ετών και άνω στους ανθρώπους) αποκάλυψαν παρόμοιες τοξικότητες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα σε όργανα-στόχους στους νεφρούς και στον προστόμαχο. Στην πρώτη μελέτη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν επηρέασε την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορά ή τη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών ζώων μέχρι την υψηλότερη δόση των 140 mg/kg/ημέρα (περίπου 4,6 φορές τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, με βάση περιορισμένα δεδομένα AUC για παιδιατρικούς ασθενείς). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα ανδρικά αναπαραγωγικά και βοηθητικά όργανα μέχρι την υψηλότερη δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα των 375 mg/kg/ημέρα στη δεύτερη μελέτη σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους (περίπου 15 φορές την πιθανή AUC στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση). Ωστόσο, σε αρσενικούς νεαρούς επίμυες υπήρξε εμφανής μειωμένη οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό και στους οσφυϊκούς σπονδύλους. Αλλαγές στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκαν επίσης σε νεαρούς επίμυες έπειτα από στόματος χορήγηση διμεθυλο-φουμαρικού εστέρα, ενός άλλου φουμαρικού εστέρα που μεταβολίζεται στον ίδιο ενεργό μεταβολίτη, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, *in vivo*. Το NOAEL για τις αλλαγές στην πυκνομετρία σε νεαρούς επίμυες είναι περίπου 1,5 φορά η πιθανολογούμενη AUC στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση. Είναι πιθανό να υφίσταται σχέση μεταξύ των επιδράσεων στα οστά και του χαμηλότερου σωματικού βάρους, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμμετοχή μιας άμεσης επίδρασης. Τα ευρήματα σχετικά με τα οστά έχουν περιορισμένη σημασία για ενήλικους ασθενείς. Η σημασία για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεκτικότητα καψακίων (μίνι δισκία με εντεροδιαλυτή επικάλυψη)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E466)
Τάλκης
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Υπρομελλόζη (E464)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κιτρικός τριαυθλεστέρας (E1505)
Διασπορά 30% συμπολυμερούς μεθακρυλικού οξέος και αιθυλεστέρα ακρυλικού οξέος (1:1)
Πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E428)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Λαμπερό κυανό FCF (E133)

Τύπωμα καψακίου (λευκό μελάνι)

Κόμμεα λάκκας
Υδροξείδιο του καλίου
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες HDPE

30 μήνες.

Κυψέλες από oPA/Αλουμίνιο/PVC-Αλουμίνιο

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλες HDPE

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

Κυψέλες από oPA/Αλουμίνιο/PVC-Αλουμίνιο

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE

Φιάλες με πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και δοχείο απορροφητικού υγρασίας (ένα δοχείο για το σκεύασμα των 174 mg και δύο δοχεία για το σκεύασμα των 348 mg).

Γαστροανθεκτικά καψάκια 174 mg: φιάλη με 14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Γαστροανθεκτικά καψάκια 348 mg: φιάλη με 56 ή 168 (3x56) γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

Μην καταπιείτε το(α) δοχείο(α) απορροφητικού υγρασίας.

Κυψέλες από oPA/Αλουμίνιο/PVC-Αλουμίνιο

Γαστροανθεκτικά καψάκια 174 mg: συσκευασίες των 14 γαστροανθεκτικών σκληρών καψακίων.

Γαστροανθεκτικά καψάκια 348 mg: συσκευασίες των 56 γαστροανθεκτικών σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Ισπανία

Τηλ: +34 93 475 96 00

E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
Αθηνών 17, ΒΙ.ΠΕ Εργατών
2643 Εργάτες Λευκωσία
Κύπρος

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despi Barcelona
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ - ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
tegomil fumarte

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 174,2 mg φουμαρικής τεγομίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπιείτε το δοχείο απορροφητικού υγρασίας. Το δοχείο πρέπει να παραμείνει στη φιάλη μέχρι να χορηγηθούν όλα τα καψάκια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1947/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ - ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομύλης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 174,2 mg φουμαρικής τεγομύλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπιείτε το δοχείο απορροφητικού υγρασίας. Το δοχείο πρέπει να παραμείνει στη φιάλη μέχρι να χορηγηθούν όλα τα καψάκια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1947/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομίλης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 174,2 mg φουμαρικής τεγομίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1947/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

RIULVY 174 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ - ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομύλης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 348,4 mg φουμαρικής τεγομύλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
168 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια (3x56)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπιείτε το δοχείο απορροφητικού υγρασίας. Το δοχείο πρέπει να παραμείνει στη φιάλη μέχρι να χορηγηθούν όλα τα καψάκια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ - ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομίλης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 348,4 mg φουμαρικής τεγομίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε τα δοχεία απορροφητικού υγρασίας. Τα δοχεία πρέπει να παραμείνουν στη φιάλη μέχρι να χορηγηθούν όλα τα καψάκια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομίλης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 348,4 mg φουμαρικής τεγομίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο
56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1947/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομύλης

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομίλης

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

RIULVY 174 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

**RIULVY 348 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρικής τεγομίλης**

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RIULVY και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RIULVY
3. Πώς να πάρετε το RIULVY
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RIULVY
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RIULVY και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το RIULVY

Το RIULVY είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία **φουμαρική τεγομίλη**.

Ποια είναι η χρήση του RIULVY

Το RIULVY χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω.

Η ΠΣ είναι μια μακροχρόνια πάθηση που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις (υποτροπές) συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν δυσκολία στο περπάτημα, αίσθημα αστάθειας και διαταραχές όρασης (π.χ. θολή ή διπλή όραση). Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανιστούν εντελώς όταν τελειώσει η υποτροπή, αλλά κάποια προβλήματα μπορεί να παραμείνουν.

Πώς λειτουργεί το RIULVY

Το RIULVY φαίνεται να λειτουργεί αποτρέποντας το αμυντικό σύστημα του οργανισμού να προκαλεί βλάβες στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό. Αυτό μπορεί, επίσης, να βοηθήσει στην καθυστέρηση της μελλοντικής επιδείνωσης της ΠΣ που εμφανίζεται.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RIULVY

Μην πάρετε το RIULVY

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φουμαρική τεγομίλη, σε σχετιζόμενες ουσίες (που ονομάζονται φουμαρικά ή εστέρες φουμαρικού οξέος) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- σε περίπτωση που υπάρχει υποψία ότι πάσχετε από μια σπάνια εγκεφαλική λοίμωξη που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ή εάν έχει επιβεβαιωθεί η PML.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το RIULVY μπορεί να επηρεάσει **τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τους νεφρούς και το συκώτι** σας. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με RIULVY, ο γιατρός θα σας υποβάλει σε εξέταση αίματος για να μετρήσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σας και θα ελέγξει εάν οι νεφροί και το συκώτι σας λειτουργούν σωστά. Ο γιατρός σας θα ελέγχει περιοδικά τη λειτουργία αυτών των οργάνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας υποβάλει σε επιπρόσθετες εξετάσεις ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

Εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ σας επιδεινώνεται (π.χ. αδυναμία ή αλλαγές στην όραση), ή εάν παρατηρήσετε νέα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται PML. Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία βαριάς μορφής ή θάνατο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το RIULVY εάν έχετε:

- νεφρική **νόσο** βαριάς μορφής
- ηπατική **νόσο** βαριάς μορφής
- μια νόσο του **στομάχου ή του εντέρου**
- μια σοβαρή **λοίμωξη** (όπως πνευμονία)

Με τη θεραπεία με RIULVY μπορεί να εμφανιστεί έρπης ζωστήρας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν εμφανιστεί σοβαρές επιπλοκές. **Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας** εάν υποψιάζεστε ότι έχετε συμπτώματα έρπητα ζωστήρα.

Έχει αναφερθεί μια σπάνια αλλά σοβαρή διαταραχή των νεφρών, που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi, με φάρμακο που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες φουμαρικού οξέος που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης (μιας δερματικής νόσου). Εάν παρατηρήσετε ότι ουρείτε συχνότερα, διψάτε και πίνετε περισσότερο από το συνηθισμένο, αισθάνεστε μυϊκή αδυναμία, υποστείτε κάταγμα οστού ή έχετε πόνους στο σώμα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για περαιτέρω διερεύνηση.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά κάτω των 13 ετών, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και RIULVY

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα:

- φάρμακα που περιέχουν **εστέρες φουμαρικού οξέος** (φουμαρικά) τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψωρίασης.
- **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού**, συμπεριλαμβανομένων της **χημειοθεραπείας, των ανοσοκατασταλτικών ή άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ.**
- **φάρμακα που επηρεάζουν τους νεφρούς, μεταξύ των οποίων** ορισμένα **αντιβιοτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων), **διουρητικά** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποβολή μεγαλύτερου όγκου υγρών), **ορισμένοι τύποι παυσίπονων** (όπως ιβουπροφαίνη και άλλα παρόμοια αντιφλεγμονώδη και φάρμακα που αγοράζονται χωρίς συνταγή γιατρού) και φάρμακα που περιέχουν **λίθιο**.
- η λήψη του RIULVY παράλληλα με ορισμένους τύπους εμβολίων (**ζώντα εμβόλια**) μπορεί να σας προκαλέσει λοίμωξη και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να χορηγηθούν άλλοι τύποι εμβολίων (**μη ζώντα εμβόλια**).

RIULVY και οίνοπνευματώδη

Θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση ισχυρών οινοπνευματωδών ποτών (με κατ' όγκο αλκοολικό τίτλο πάνω από 30%, π.χ. spirits) σε ποσότητα που δεν είναι μικρή (πάνω από 50 ml) εντός μίας ώρας από τη χορήγηση του RIULVY, καθώς το οινόπνευμα μπορεί να αλληλεπιδράσει με το συγκεκριμένο φάρμακο. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), ειδικά σε άτομα που είναι ήδη επιρρεπή σε γαστρίτιδα.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στο έμβρυο, εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας και είναι σαφές ότι η χρήση του είναι απαραίτητη για εσάς.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του RIULVY μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί εάν πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό ή να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το RIULVY. Για να ληφθεί αυτή η απόφαση, μεταξύ άλλων, θα αντισταθμιστεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το RIULVY δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το RIULVY περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το RIULVY

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Αρχική δόση:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 174 mg δύο φορές την ημέρα.

Πάρτε αυτήν την αρχική δόση για τις πρώτες 7 ημέρες και μετά πάρτε την κανονική δόση.

Κανονική δόση:

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 348 mg δύο φορές την ημέρα.

Το RIULVY προορίζεται για από στόματος χρήση.

Καταπιείτε κάθε καψάκιο ολόκληρο, με λίγο νερό. Μην διαιρείτε, μην συνθλίβετε, μην διαλύετε, μην πιπιλίζετε και μην μασάτε το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λάβετε το RIULVY με τροφή – μπορεί να βοηθήσει στη μείωση ορισμένων από τις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται στην παράγραφο 4).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση RIULVY από την κανονική

Εάν έχετε πάρει πάρα πολλά καψάκια, **μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας**. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται παρακάτω στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το RIULVY

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε μια δόση, **μην πάρετε διπλή δόση**.

Μπορείτε να λάβετε τη δόση που έχετε παραλείψει εάν μεσολαβούν 4 ώρες μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

PML και χαμηλότεροι αριθμοί λεμφοκυττάρων

Η συχνότητα της PML δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα (μη γνωστής συχνότητας).

Το RIULVY μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Η χαμηλή τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εκδήλωσης μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία βαριάς μορφής ή θάνατο. Η PML έχει εμφανιστεί μετά από 1 έως 5 έτη θεραπείας, γι' αυτό ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα λευκά αιμοσφαίριά σας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ εσείς θα πρέπει να προσέχετε μην τυχόν εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα PML, όπως περιγράφεται παρακάτω. Ο κίνδυνος της PML μπορεί να είναι υψηλότερος εάν έχετε πάρει προηγουμένως ένα φάρμακο που βλάπτει τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού σας.

Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με την υποτροπή της ΠΣ. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέα ή επιδεινούμενη αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος, αδεξιότητα, αλλαγές στην όραση, τη σκέψη ή τη μνήμη, ή σύγχυση ή αλλαγές προσωπικότητας, ή δυσκολίες ομιλίας και επικοινωνίας που διαρκούν περισσότερες από αρκετές ημέρες. Επομένως, εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ που εμφανίζετε επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε νέα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία, είναι πολύ σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Μιλήστε, επίσης, με τον σύντροφο ή τους φροντιστές σας και ενημερώστε τους για τη θεραπεία σας. Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τα οποία ενδεχομένως να μην αντιληφθείτε μόνοι σας.

➔ **Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα**

Αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής

Η συχνότητα των βαριών αλλεργικών αντιδράσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα (μη γνωστής συχνότητας).

Το κοκκίνισμα του προσώπου ή του σώματος (*ερυθρίαση*) είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, εάν η ερυθρίαση συνοδεύεται από κόκκινο εξάνθημα ή κνίδωση **και** εμφανίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας (*αγγειοοίδημα*)
- συρίττουσα αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή ή λαχάνιασμα (*δύσπνοια, υποξία*)
- ζάλη ή απώλεια συνείδησης (*υπόταση*)

τότε αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μια αλλεργική αντίδραση βαριάς μορφής (*αναφυλαξία*)

➔ **Σταματήστε να παίρνετε το RIULVY και καλέστε αμέσως έναν γιατρό**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κοκκίνισμα του προσώπου ή αίσθημα θερμότητας, ζέστης, καύσου ή κνησμός στο σώμα (*ερυθρίαση*)
- υδαρή κόπρανα (*διάρροια*)
- ανακατεμένο στομάχι(*ναυτία*)
- πόνος ή κράμπες στο στομάχι

→ **Η λήψη του φαρμάκου σας με τροφή** μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουσίες που ονομάζονται κετόνες, οι οποίες παράγονται φυσικά στον οργανισμό, εμφανίζονται πολύ συχνά στις εξετάσεις ούρων κατά τη λήψη του RIULVY.

Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας. Μην μειώσετε τη δόση σας εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή του τοιχώματος του εντέρου (*γαστρεντερίτιδα*)
- έμετος
- δυσκολία στην πέψη (*δυσπεψία*)
- φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου (*γαστρίτιδα*)
- γαστρεντερικές διαταραχές
- αίσθημα καύσου
- εξάψεις, αίσθημα ζέστης
- φαγούρα στο δέρμα (*κνησμός*)
- εξάνθημα
- ροζ ή κόκκινες κηλίδες στο δέρμα (*ερύθημα*)
- τριχόπτωση (*αλωπεκία*)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων σας

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (*λεμροπενία, λευκοπενία*) στο αίμα. Τα μειωμένα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να σημαίνουν ότι το σώμα σας είναι λιγότερο ικανό να καταπολεμήσει μια λοίμωξη. Εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη (όπως πνευμονία), μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας
- πρωτεΐνη (*λευκωματίνη*) στα ούρα
- αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (*ALT, AST*) στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις (*υπερευαισθησία*)
- μείωση των αιμοπεταλίων

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φλεγμονή του ήπατος και αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (*ALT ή AST σε συνδυασμό με χολερυθρίνη*)

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- έρπης ζωστήρας με συμπτώματα όπως φουσκάλες, αίσθημα καύσου, κνησμό ή πόνο στο δέρμα, συνήθως στη μία πλευρά του άνω μέρους του σώματος ή στο πρόσωπο, και άλλα συμπτώματα, όπως πυρετό και αδυναμία στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, ακολουθούμενα από μούδιασμα, κνησμό ή κόκκινες κηλίδες με έντονο πόνο
- ρινική καταρροή (*ρινόρροια*)

Παιδιά (13 ετών και άνω) και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν, επίσης, για παιδιά και εφήβους. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους από ό,τι στους

ενηλίκους, π.χ. πονοκέφαλος, πόνος ή κράμπες στο στομάχι, έμετος, πονόλαιμος, βήχας και επώδυνες εμμηνορρυσίες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το RIULVY

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη ή την κυψέλη και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για φιάλες HDPE: Μην καταπίνετε τα δοχεία απορροφητικού υγρασίας. Το(α) δοχείο(α) πρέπει να παραμείνει(ουν) στη φιάλη μέχρι να χορηγηθούν όλα τα καψάκια.

Για φιάλες HDPE: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του. Για κυψέλη oPA/Aluminium/PVC-Aluminium: Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RIULVY

- Η δραστική ουσία είναι φουμαρική τεγομίλη.
RIULVY 174 mg: Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 174,2 mg φουμαρικής τεγομίλης.
RIULVY 348 mg: Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 348,4 mg φουμαρικής τεγομίλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E461i), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E466) (ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου», ανατρέξτε στην παράγραφο 2), τάλκης, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο (E470c), τάλκης, υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), κιτρινός τριαιθυλεστέρας (E1505), συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρας (1:1), πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη, ζελατίνη (E428), διοξείδιο του τιτανίου (E171), λαμπρό κυανό FCF (E133), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κόμμεα λάκκα, υδροξείδιο του καλίου, προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του RIULVY και περιεχόμενα της συσκευασίας

Φιάλες HDPE

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια RIULVY 174 mg είναι λευκά αδιαφανή και γαλάζια αδιαφανή, με τυπωμένη την ένδειξη «174» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια με ένα δοχείο απορροφητικού υγρασίας ανά φιάλη.

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια RIULVY 348 mg είναι γαλάζια αδιαφανή, με τυπωμένη την ένδειξη «348» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 ή 168 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια με δύο δοχεία απορροφητικού υγρασίας ανά φιάλη.

Μην καταπιείτε το(α) δοχείο(α) απορροφητικού υγρασίας.

Κυψέλη από οΡΑ/Αλουμινίο/PVC-Αλουμίνιο

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια RIULVY 174 mg είναι λευκά αδιαφανή και γαλάζια αδιαφανή, με τυπωμένη την ένδειξη «174» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια RIULVY 348 mg είναι γαλάζια αδιαφανή, με τυπωμένη την ένδειξη «348» και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
Αθηνών 17, ΒΙ.ΠΕ Εργατών
2643 Εργάτες Λευκωσία
Κύπρος

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

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