

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 174,2 mg tegomiilfumaraati (174 mg tegomiilfumaraati vastab 120 mg dimetüülfumaraadile).

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 348,4 mg tegomiilfumaraati (348 mg tegomiilfumaraati vastab 240 mg dimetüülfumaraadile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

174 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Helesinised ja valged kahvatukollaseid minitablette sisaldavad gastroresistentsed želatiinist kõvakapslid suurusega 0, mõõtmetega umbes 21 mm, kapsli kehale on valge tindiga trükitud „174“.

348 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Helesinised kahvatukollaseid minitablette sisaldavad gastroresistentsed želatiinist kõvakapslid suurusega 00, mõõtmetega umbes 24 mm, kapsli kehale on valge tindiga trükitud „348“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

RIULVY on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks täiskasvanutel ning 13-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Algannus on 174 mg kaks korda ööpäevas. 7 päeva pärast peab annust suurendama soovitatava säilitusannuseni 348 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui patsiendil jääb annus vahele, ei ole topeltannuse võtmine lubatud. Patsient võib vahelejäänud annuse võtta ainult siis, kui ta jätab annuste vahele 4 tundi. Vastasel juhul peab patsient ootama, kuni on aeg võtta järgmine ettenähtud annus.

Annuse ajutine vähendamine kuni 174 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada õhetuse ilmnemist ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid. Ühe kuu jooksul tuleb taastada soovitatav säilitusannus 348 mg kaks korda ööpäevas.

Tegomiilfumaraadi kapsleid tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Tegomiilfumaraadi võtmine koos toiduga võib parandada taluvust nendel patsientidel, kellel võib tekkida õhetus või seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Eirirühmad

Eakad

Kliinilistes uuringutes manustati tegomiilfumaraati piiratud hulgale 55-aastastele ja vanematele patsientidele ja uuringutes ei ole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb noorematest (vt lõik 5.2). Toimeaine toimemehhanismi arvestades puudub teoreetiline põhjus muuta eakate annuseid.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Tegomiilfumaraadi toimet neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Kliinilise farmakoloogia uuringute põhjal puudub vajadus annuste kohandamiseks (vt lõik 5.2). Siiski tuleb raske neeru- või maksakahjustusega patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Täiskasvanutel ja 13-aastastel ja vanematel lastel kasutatakse samu annuseid. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Ohutus ja efektiivsus alla 13-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsel tuleb neelata tervelt. Kapslit või selle sisu ei tohi purustada, jagada, lahustada, imeda ega närida, sest minitablettide enterokate kaitseb soolestikku ärrituse eest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
Kahtlustatav või kinnitatud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tegomiilfumaraat ja dimetüülfumaraat metaboliseeruvad suukaudsel manustamisel monometüülfumaraadiks (vt lõik 5.2). Tegomiilfumaraadiga seotud riskid on eeldatavasti sarnased dimetüülfumaraadi kohta teatatutega, kuigi kõiki alltoodud riske ei ole spetsiifiliselt tegomiilfumaraadi korral täheldatud.

Veri/laboratoorsed analüüsid

Neerufunktsioon

Dimetüülfumaraati saavate patsientide kliinilised uuringud näitasid muutusi neerufunktsiooni laboratoorses analüüsis (vt lõik 4.8). Nende muutuste kliiniline tähendus on teadmata. Neerufunktsiooni (nt kreatiini, vere jääklämmastik ja uriinianalüüs) hindamine on soovitatav teha

enne ravi alustamist, pärast 3- ja 6-kuulist ravi ning seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja juhtudel kui see on kliiniliselt näidustatud.

Maksafunktsioon

Ravi dimetüülfumaraadiga võib põhjustada ravimtekkest maksakahjustust, sealhulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (≥ 3 korda üle normi ülemise piiri) ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist (≥ 2 korda üle normi ülemise piiri). See võib tekkida mõne päeva, mitme nädala pärast või hiljem. Pärast ravi lõpetamist täheldati kõrvaltoimete kadumist. Enne ravi alustamist ja kliinilise näidustuse korral ravi ajal on soovitatav hinnata seerumi aminotransferaaside (ntalaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)) ning üldbilirubiini sisaldust veres.

Lümfotsüüdid

Tegomiilfumaraadiga ravitud patsientidel võib tekkida lümfopeenia (vt lõik 4.8). Vahetult enne ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu.

Kui lümfotsüütide arv jääb allapoole lubatud vahemikku, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata võimalikke põhjuseid. Tegomiilfumaraati ei ole uuritud eelnevalt väikese lümfotsüütide arvuga patsientidel ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Tegomiilfumaraadiga ravi ei tohi alustada raske lümfopeeniaga patsientidel (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pärast ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu iga 3 kuu järel.

Patsientidel, kellel on lümfopeenia, on progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) suurenenud riski tõttu soovitatav tugevdatud järelvalve järgnevatel juhtudel.

- Patsientidel, kellel püsib raske pikaajaline lümfopeenia (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb lõpetada ravi suurenenud PML-i riski tõttu.
- Patsientidel, kellel on püsiv mõõdukas absoluutse lümfotsüütide arvu vähenemine $\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$ rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb ravi riski ja kasu vahelist tasakaalu uuesti hinnata.
- Patsientidel, kelle lümfotsüütide arv jääb alla normi alampiiri (*lower limit of normal*, LLN), mille määratleb kohaliku laboratooriumi referentsvahemik, on soovitatav absoluutse lümfotsüütide arvu pidev hindamine. Arvesse tuleb võtta ka täiendavaid individuaalseid PML-i riski suurendada võivaid tegureid (vt allpool alalõik PML-i kohta).

Lümfotsüütide arvu tuleb jälgida kuni selle taastumiseni (vt lõik 5.1). Pärast lümfotsüütide arvu taastumist ja juhul kui puuduvad alternatiivsed ravivõimalused, tuleb kliinilise hinnangu põhjal langetada otsus tegomiilfumaraadi ravi taasalustamise kohta selle katkestamise järel.

Magnetresonantstomograafia (MRT)

Enne ravi alustamist peab olema võimalik kasutada võrdluseks ravieelset MRT-d (tavaliselt peaks see olema tehtud 3 kuu jooksul). Täiendava MRT-skaneerimise vajadust tuleb kaaluda riiklike ja kohalike soovitude kohaselt. MRT-pildidiagnostikat võib pidada osaks PML-i suurenenud riskiga patsientide tugevdatud järelvalvest. PML-i kliinilise kahtluse korral tuleb viivitamatult teha MRT diagnostilistel eesmärkidel.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Dimetüülfumaraadiga ravitavatel patsientidel on teatatud PML-i juhtudest (vt lõik 4.8). PML on John Cunninghami viiruse (JCV) poolt põhjustatud oportunistlik infektsioon, mis võib lõppeda surmaga või raske puudega.

Dimetüülfumaraadi ja teiste fumaraate sisaldavate ravimite kasutamisel on lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv alla LLN-i) patsientidel esinenud PML-i juhtusid. Mõõdukas kuni raske pikaajaline

lümfopeeniat näib dimetüülfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid riski ei saa välistada kerge lümfopeeniat puhul.

Täiendavad tegurid, mis võivad lümfopeeniat foonil PML-i tekke riski suurendada, on:

- ravi kestus tegomiilfumaraadiga. PML-i juhte on esinenud pärast ligikaudu ühe- kuni viieaastast ravi, kuigi haigestumise täpne seos ravi kestusega on selgusetu;
- immunoloogilises kaitses oluliste CD4+ ja eriti CD8+ T-rakkude arvu oluline vähenemine (vt lõik 4.8) ning
- eelnev immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi (vt allpool).

Arstid peavad hindama, kas patsientide sümptomid viitavad neuroloogilisele funktsioonihäirele, ning kui see on nii, siis kas need on *sclerosis multiplex*'i tüüpilised sümptomid või võivad viidata PML-ile.

Esimese PML-ile viitava nähu või sümptomi tekkimisel tuleb ravi tegomiilfumaraadiga ära jätta ja teha asjakohased diagnostilised hindamised, sealhulgas JCV DNA tuvastamine tserebrospinaalvedelikus (CSF) kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) meetodi abil. PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. PML-iga seonduvad tüüpilised sümptomid on varieeruvad, progresseeruvad päevade või nädalate vältel ning hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning muutusi mõtlemises, mälu funktsioonis ja orienteerumises, mis viib segasuse ja isiksuse muutusteni. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud nende PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsient ise ei pruugi märgata. Patsiendile tuleb soovitada, et ta teavitaks oma ravist partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ei ole teadlik.

PML võib tekkida ainult JCV-infektsiooni olemasolu korral. Tuleb arvesse võtta, et lümfopeeniat mõju seerumi JCV antikehade testi täpsusele ei ole dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et JCV antikehade testi negatiivne tulemus (normaalse lümfotsüütide arvu puhul) ei välista edaspidist JCV infektsiooni esinemise võimalust.

PML-i tekkimisel tuleb ravi tegomiilfumaraadiga jäädavalt lõpetada.

Enne immunosupressiooni- või immunomoduleeriva ravi kasutamist

Tegomiilfumaraadi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt üleviidavatel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Eelneva immunosupressioonravi soodustav mõju PML-i kujunemisele tegomiilfumaraadiga ravitud patsientidel on võimalik.

PML-i juhud on esinenud patsientidel, keda raviti eelnevalt natalizumabiga, mille puhul PML on teadaolev risk. Arstid peavad olema teadlikud, et PML-i juhtude puhul, mis tekivad pärast hiljuti lõpetatud ravi natalizumabiga, ei pruugi lümfopeeniat esineda.

Lisaks on suurem osa kinnitatud PML-i juhtudest dimetüülfumaraadi kasutamisel esinenud eelnevalt immunomoduleerivat ravi saanud patsientidel.

Patsientide üleviimisel muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt ravile tegomiilfumaraadiga tuleb arvesse võtta muu raviviisi preparaatide poolväärtusagensid ja toimemehhanisme, et vältida täiendavat mõju immuunsusele, vähendades samal ajal *sclerosis multiplex*'i reaktiveerumise riski. Enne tegomiilfumaraadiga ravi alustamist ja regulaarselt kogu ravi vältel on soovitatav teha täisvere analüüse (vt ülal lõik „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

Raske neeru- või maksakahjustus

Tegomiilfumaraadi toimet raske neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Seega tuleb nende patsientide ravi planeerimisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Raske äge seedetrakti haigus

Tegomiilfumaraadi toimet raske ägeda seedetrakti haigusega patsientidele ei ole uuritud. Nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Õhetus

Kliinilistes uuringutes tekkis 34%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel õhetus. Enamikul patsientidel, kellel tekkis õhetus, oli see kerge või mõõdukas. Uuringud tervete täiskasvanutega näitavad, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Talumatu õhetuse korral võib patsientidel olla kasulik teha lühike ravikuur 75 mg enterokatteta atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Kahes uuringus tervete vabatahtlikega vähenesid õhetuse esinemine ja raskus annustamisperioodi käigus.

Kliinilistes uuringutes ilmnas kolmel dimetüülfumaraadi saanud patsiendil 2560-st tõsise õhetuse sümptomeid, mis olid ilmselt ülitundlikkus- või anafülaktilised reaktsioonid. Need kõrvaltoimed ei olnud eluohtlikud, kuid viisid hospitaliseerimiseni. Ravimpreparaadi määrajad ja patsiendid peaksid olema teadlikud tõsise õhetuse reaktsioonide tekkevõimalusest (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Anafülaktilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on pärast dimetüülfumaraadi manustamist teatatud anafülaksia/anafülaksiaalaadsete reaktsioonide juhtudest. Sümptomite hulka võivad kuuluda hingeldus, hüpoksia, hüpotensioon, angioödem, lööve või nõgestõbi. Dimetüülfumaraadi poolt indutseeritud anafülaksia tekkemehhanism on teadmata.

Need reaktsioonid tekivad üldjuhul pärast esimest annust, kuid võivad tekkida ka ravi vältel igal ajal ning võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Patsiente tuleb teavitada, et anafülaksia tunnuste või sümptomite tekkimisel peab otsekohe lõpetama tegomiilfumaraadi kasutamise ja pöörduma arsti poole. Ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

Dimetüülfumaraadi III faasi platseebokontrolliga uuringus oli infektsioonide (60% vs. 58%) ja raskete infektsioonide esinemissagedus (2% vs. 2%) dimetüülfumaraadi või platseeboga ravitud patsientide hulgas sarnane.

Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb tegomiilfumaraadi immunomoduleerivaid omadusi (vt lõik 5.1) arvestades kaaluda ravi katkestamist tegomiilfumaraadiga ja enne ravi taasalustamist hinnata uuesti kasu ja riske. Tegomiilfumaraadiga ravi saavaid patsiente tuleb õpetada infektsioonisümptomitest otsekohe arsti teavitama. Tõsiste infektsioonidega patsientidel ei tohi tegomiilfumaraadiga ravi alustada enne, kui infektsioon(id) on lahenenud.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud patsientidel, kelle lümfotsüütide arv oli $< 0,8 \times 10^9/l$ või $< 0,5 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.8). Mõõduka kuni raske pikaajalise lümfopeeniaga patsientidel ravi jätkamise korral ei saa välistada riski oportunistlike infektsioonide, sh PML-i tekkeks (vt lõik 4.4 alalõik „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)“).

Herpes zoster'i infektsioonid

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on esinenud *herpes zoster*'i juhtusid. Enamik juhtudest ei olnud tõsised. Siiski on teatatud ka tõsistest juhtudest, kaasa arvatud dissemineeritud *herpes zoster*, silma *herpes zoster*, kõrva *herpes zoster*, *herpes zoster*'i neuroloogiline infektsioon, *herpes zoster*'i meningoentsefaliit ja *herpes zoster*'i meningomüeliit. Need juhud võivad esineda mis tahes ajal ravi jooksul. Dimetüülfumaraadi võtvaid patsiente tuleb jälgida *herpes zoster*'i nähtude ja sümptomite suhtes, eriti kui samaaegselt teatakse lümfotsütopeeniast. *Herpes zoster*'i ilmnemisel tuleb

manustada sobivat vöötõhatise ravi. Kaaluge ravi edasilükkamist raskete infektsioonidega patsientidel, kuni infektsioon on lahenenud (vt lõik 4.8).

Ravi alustamine

Ravi tuleb alustada järk-järgult, et vähendada õhetuse ja seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt lõik 4.2).

Fanconi sündroom

Fanconi sündroomi juhtudest on teatatud dimetüülfumaraati sisaldava ravimi kasutamisel kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega. Fanconi sündroomi varajane diagnoosimine ja tegomiilfumaraadi ravi katkestamine on olulised, et ära hoida neerukahjustuse ja osteomalaatsia teket, kuna sündroom on tavaliselt pöörduv. Kõige olulisemad nähud on proteinuuria, glükosuuria (veresuhkru tase on normis), hüperaminoatsiduuria ja fosfatuuria (võimalik, et koos hüpofosfateemiaga). Progresseerumisel võivad esineda sellised sümptomid, nagu polüuuria, polüdipsia ja proksimaalsete lihaste nõrkus. Harvadel juhtudel võivad esineda lokaliseerimata luuvaluga hüpofosfateemiline osteomalaatsia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine seerumis ja stress-luumurrud.

On oluline, et Fanconi sündroom võib esineda ilma kreatiniinisalduse suurenemiseta või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemiseta. Ebaselgete sümptomite korral tuleb arvestada Fanconi sündroomiga ja teha vastavad uuringud.

Lapsed

Ohutusprofiil lastel on kvalitatiivselt sarnane täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga ning seetõttu on hoiatused ja ettevaatusabinõud kohaldatavad ka laste suhtes. Ohutusprofiili kvantitatiivseid erinevusi vt lõik 4.8.

Abiained

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajavastane, immunosupressioon või kortikosteroidravi

Tegomiilfumaraati ei ole uuritud kombinatsioonis kasvajavastase- või immunosupressiivse raviga, seega tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik. *Sclerosis multiplex*'i kliinilised uuringud ei näidanud ägenemiste raviks intravenoossete kortikosteroidide lühiajalisel samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist infektsioonide sagenemist.

Vaktsiinid

Ravi ajal tegomiilfumaraadiga võib kaaluda mitte-elusvaktsiinide samaaegset manustamist riikliku vaktsineerimiskava kohaselt. Kliinilises uuringus, milles osales kokku 71 ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsienti, tekkis dimetüülfumaraati 240 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 6 kuud (n = 38) või pegüleerimata interferooni vähemalt 3 kuud (n = 33) kasutanud patsientidel teetanuse toksoidile (esilekutsuv antigeen) ja konjugeeritud meningokokk C polüsahhariidvaktsiinile (neoantigeen) võrreldav immuunvastus (määratletud vaktsineerimiseelse tiitri ≥ 2 -kordse suurenemisena pärast vaktsineerimist), kuid immuunvastused konjugeerimata 23-valentse pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini erinevatele serotüüpidele (T-rakkudest sõltumatu antigeen) varieerusid mõlemas ravirühmas. Positiivne immuunvastus, mida määratleti nende kolme vaktsiini antikehade tiitri ≥ 4 -kordse suurenemisena, saavutati mõlemas ravirühmas vähemal uuringus

osalejatel. Täheldati väikesi arvulisi erinevusi immuunvastustes teetanuse toksoidi ja pneumokoki 3. serotüübi polüsahhariidile pegüleerimata interferooni kasuks.

Nõrgestatud elusvaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta tegomiilfumaraati kasutavatel patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Elusvaktsiinid võivad suurendada kliinilise infektsiooni tekkeriski ja ei tohi manustada tegomiilfumaraadiga ravi saavatele patsientidele. Manustada võib vaid erandjuhtudel, kui vaktsiini mittaesitamise riski loetakse indiviidile kaalukamaks kui võimalikku kliinilise infektsiooni suurenemise riski.

Teised fumaarhappe derivaadid

Ravi ajal peaks vältima teiste fumaarhappe derivaatide (paikse või süsteemse ravimina, näiteks dimetüülfumaraadi) samaaegset kasutamist.

Inimesel metaboliseerub dimetüülfumaraat esteraaside toimetel suures ulatuses enne süsteemsesse ringesse jõudmist ning edasine metabolism toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu, ilma tsütokroom P450 (CYP) süsteemi osavõetuta. *In vitro* CYP inhibitsiooni ja induktsiooni uuringud, P- glükoproteiini uuring või dimetüülfumaraadi ja monometüülfumaraadi (tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi peamine metaboliit) proteiinisisiduvuse uuringud ei tuvastanud ravimite võimalike koostoimete riski.

Teiste ainete toimed dimetüülfumaraadile

Kliiniline uuring SM-i patsientidel tavaliselt kasutatavate ravimite, intramuskulaarse interferooni beeta- 1a ja glatirameeratsetaadi, võimalike koostoimete kohta dimetüülfumaraadiga näitas, et need ei muutnud dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili.

Uuringud tervete vabatahtlikega näitasid, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Kahes uuringus tervete vabatahtlikega ei muutnud 325 mg (või samaväärse) enterokatteta atsetüülsalitsüülhappe manustamine 30 minutit enne dimetüülfumaraadi manustamist annustamisel vastavalt 4 päeva ja 4 nädala jooksul dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili. Enne samaaegset manustamist tegomiilfumaraadiga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex* iga patsientidele tuleb võtta arvesse atsetüülsalitsüülhappe raviks kasutamisega seotud potentsiaalseid riske. Atsetüülsalitsüülhappe pikaajalist jätkuvat kasutamist (> 4 nädalat) ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tegomiilfumaraati võtvate patsientide samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega (nagu aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või liitium) võib suurendada neerutalitlust hõlmavate kõrvaltoimete (nt proteiinuuria, vt lõik 4.8) esinemist (vt lõik 4.4 „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

Mõõdukas koguses alkoholi tarbimine ei omanud mõju dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile ja ei olnud seotud kõrvaltoimete suurenemisega. Ühe tunni jooksul dimetüülfumaraadi võtmisest tuleb vältida suurte koguste kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30 mahu% alkoholi) tarbimist, kuna alkohol võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust.

Dimetüülfumaraadi toimed teistele ainetele

Kuigi seda ei ole uuritud tegomiilfumaraadi puhul, ei näidanud *in vitro* CYP induktsiooniuuringud koostoimet dimetüülfumaraadi ja suukaudsete kontratseptiivide vahel. *In vivo* uuringus dimetüülfumaraadi manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (norgestimaat ja etüüülöstradiool) ei kutsunud esile olulist muutust suukaudsete kontratseptiivide mõjus. Muid progestageene sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega ei ole koostoimeuuringuid tehtud, kuid eeldatavasti ei oma tegomiilfumaraat neile mõju.

Lapsed

Dimetüülfumaraadi koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tegomiilfumaraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Raseduste registri ja turuletulekujärgsete spontaansete teatiste põhjal on teise aine (dimetüülfumaraadi) kohta saadaval keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed). Dimetüülfumaraadi raseduste registris on dokumenteeritud dimetüülfumaraadi kasutanud hulgiskleroosiga patsientide kohta 289 prospektiivselt kogutud raseduse tulemust. Dimetüülfumaraadi kasutamise kestuse mediaan oli 4,6 rasedusnädalat, kusjuures pärast 6. rasedusnädalat oli ravimi manustamine piiratud (44 raseduse tulemust). Dimetüülfumaraadi kasutamine raseduse nii varajasel perioodil ei näita väärarengutega seotud ega loote/vastsündinu toksilisuse esinemist võrreldes üldise populatsiooniga. Dimetüülfumaraadi kauema või raseduse hilisematel perioodidel kasutamisega seotud risk ei ole teada.

Dimetüülfumaraadi loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida tegomiilfumaraadi kasutamist raseduse ajal. Raseduse ajal võib ravi tegomiilfumaraadiga kasutada ainult ilmse vajaduse korral ja kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tegomiilfumaraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb langetada otsus imetamise jätkamise või tegomiilfumaraadiga ravi katkestamise kohta, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi võimalikku kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tegomiilfumaraadi toime kohta inimese fertiilsusele. Teise aine (dimetüülfumaraadi) prekliiniliste uuringute andmetest ei nähtu fertiilsuse vähenemise suurenenud risk (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tegomiilfumaraat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Tegomiilfumaraat ja dimetüülfumaraat metaboliseeruvad suukaudse manustamise korral kiiresti monometüülfumaraadiks, enne kui need jõuavad süsteemsesse vereringesse, metaboliseerituna on kõrvaltoimed sarnased.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on õhetamine (35%) ja seedetraktiga seotud nähud (st kõhulahtisus (14%), iiveldus (12%), kõhuvalu (10%), valu ülakõhus (10%)). Õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esinevad õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud, võib nende nähtude aeg-ajalt esinemine jätkuda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni dimetüülfumaraadiga (esinemissagedus > 1%), on õhetamine (3%) ja seedetraktiga seotud nähud (4%).

Platseebokontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes manustati dimetüülfumaraati kokku 2513 patsiendile kuni 12 aastat, kogu manustamiskogus on võrdne 11 318 patsiendiaastaga. Kokku 1169 patsienti on saanud vähemalt 5 aastat ravi dimetüülfumaraadiga ja 426 patsienti on saanud ravi

dimetüülfumaraadiga vähemalt 10 aastat. Kontrollimata kliiniliste katsete ja platseebokontrollitud kliiniliste katsete kogemused on kooskõlas.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines kliinilistes uuringutes, müügiloa saamise järgsetes ohutusuuringutes ja spontaansetes teadetes, on esitatud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimete esitamisel on kasutatud MedDRA eelistatud termineid ja jaotust MedDRA-organsüsteemi klassidesse. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\,000$)
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gastroenteriit	Sage
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)	Teadmata
	<i>Herpes zoster</i>	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia	Sage
	Leukopeenia	Sage
	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaksia	Teadmata
	Düspnoe	Teadmata
	Hüpoksia	Teadmata
	Hüpotensioon	Teadmata
	Angioödeem	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Põletustunne	Sage
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Väga sage
	Kuumahood	Sage
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired	Rinorröa	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Valu ülakõhus	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Düspepsia	Sage
	Gastriit	Sage
	Seedetrakti häire	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Ravimtekkene maksakahjustus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Erüteem	Sage
	Alopeetsia	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Proteинуuria	Sage

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Sage
Uuringud	Ketoonid uriinis	Väga sage
	Albumiin uriinis	Sage
	Alanenud leukotsüütide arv	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Õhetus

Platseebokontrolliga uuringutes suurenes dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga õhetuse (vastavalt 34% ja 4%) ja kuumahoogude (vastavalt 7% ja 2%) esinemissagedus. Õhetust kirjeldatakse tavaliselt õhetamise ja kuumahoonena, kuid võib esineda ka teisi nähte (nt kuumus, punetus, sügelus ja põletustunne). Õhetamine tundub algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb õhetust, võib õhetuse nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Enamikul õhetusnähtudega patsientidel olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Kokku katkestas ravi õhetuse tõttu 3% dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Tõsist õhetust, mida iseloomustab generaliseerunud erüteem, lööve ja/või kihelus, täheldati vähem kui 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Seedetraktiga seotud nähud

Dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel suurenes võrreldes platseeborühmaga seedetraktiga seotud nähtude esinemissagedus (nt kõhulahtisus vastavalt 14% ja 10%, iiveldus 12% ja 9%, valu ülakõhus 10% ja 6%, kõhuvalu 9% ja 4%, oksendamine 8% ja 5% ning düspepsia 5% ja 3%). Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb seedetraktiga seotud nähtusid, võib neid nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Enamikul patsientidel, kellel esines seedetraktiga seotud nähtusid, olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Neli protsenti (4%) dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest katkestas ravi seedetraktiga seotud nähtude tõttu. Tõsiseid seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas gastroenteriit ja gastriit, täheldati 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõik 4.2).

Maksafunktsioon

Enamikul patsientidel, kellel platseebokontrolliga uuringutes tuvastati maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine, oli see tõus väiksem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Võrreldes platseeborühmaga täheldati dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist peamiselt ravi esimese 6 kuu jooksul. Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle ULN esines vastavalt 5%-l ja 2%-l platseeboravi saanud patsientidest ja 6%-l ja 2%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Transaminaaside tõusu tõttu ravi katkestanud oli $< 1\%$ ja see näitaja oli sarnane nii dimetüülfumaraadi kui platseeboravi korral. Platseebokontrolliga uuringutes samaaegset transaminaaside aktiivsuse suurenemist ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud dimetüülfumaraadi manustamise järel maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja ravimtekkese maksakahjustuse (transaminaaside aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri koos üldbilirubiini sisalduse samaaegse suurenemisega > 2 korda üle normi ülemise piiri) juhtudest, mis pärast ravi lõpetamist kadusid.

Lümfopenia

Platseebokontrolliga uuringutes oli enamikul patsientidest ($> 98\%$) enne ravi alustamist normaalne lümfotsüütide arv. Dimetüülfumaraadi ravi esimese aasta jooksul vähenes lümfotsüütide keskmine arv, misjärel tekkis platoo. Keskmiselt vähenes lümfotsüütide arv ligikaudu 30% võrra, võrreldes

algväärtusega. Lümfotsüütide arvu keskmine ja mediaanväärtus jäid normi piiridesse. Lümfotsüütide arvu $< 0,5 \times 10^9/l$ täheldati vähem kui 1%-l platseeboravi saanud ja 6%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel. Lümfotsüütide arv $< 0,2 \times 10^9/l$ leiti ühel dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsiendil ja mitte ühelgi platseeboravi patsiendil.

Kliinilistes uuringutes (nii kontrolliga kui ka kontrollita) esines lümfopeeniat 41% dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest (nendes uuringutes määratletud arvuga $< 0,91 \times 10^9/l$). Kerget lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $\geq 0,8 \times 10^9/l$ kuni $< 0,91 \times 10^9/l$) täheldati 28% patsientidest; mõõdukat lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 11% patsientidest; rasket lümfopeeniat (lümfotsüütide arv $< 0,5 \times 10^9/l$), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 2% patsientidest. Raske lümfopeeniaga rühmas püsis ravi jätkamisel lümfotsüütide arv enamasti $< 0,5 \times 10^9/l$.

Lisaks leiti ühes prospektiivses kontrollrühmata turuletulekujärgses uuringus, et dimetüülfumaraadiga ravi (n=185) 48. nädalal oli CD4+ T-rakkude arv kuni 37%-l patsientidest mõõdukalt (näidud vahemikus $\geq 0,2 \times 10^9/l$ kuni $< 0,4 \times 10^9/l$) ja 6%-l patsientidest oluliselt ($< 0,2 \times 10^9/l$) vähenenud ning CD8+ T-rakkude arvu vähenemist esines veelgi enamatel patsientidel: 59%-l patsientidest oli arv $< 0,2 \times 10^9/l$ ja 25%-l patsientidest $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid ravi dimetüülfumaraadiga ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN), lümfotsüütide arvu taastumise suhtes LLN-ile (vt lõik 5.1).

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on teatatud John Cunninghami viiruse (JCV) infektsiooni juhtudest, mis põhjustasid progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.4). PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. Dimetüülfumaraadi kasutamisel tekkis ühes kliinilises uuringus ühel patsiendil seoses raske pikaajalise lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv valdavalt $< 0,5 \times 10^9/l$ 3,5 aasta jooksul) PML, mis lõppes surmaga. Turuletulekujärgselt on PML-i esinenud ka mõõduka ja kerge lümfopeenia korral ($> 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< LLN$, vastavalt kohaliku laboratooriumi poolt määratletud referentsvahemikule).

Mitmetel PML-i juhtudel, kus PML-i diagnoosimisel mõõdeti T-rakkude arvu alamrühmade kaupa, leiti, et CD8+ T-rakkude arv oli vähenenud näiduni $< 0,1 \times 10^9/l$, samas kui CD4+ T-rakkude arvu vähenemine oli erinev (vahemikus $< 0,05$ kuni $0,5 \times 10^9/l$) ja korreleerus rohkem lümfopeenia üldise raskusastmega ($< 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< \text{normi alumine piir}$). Seetõttu suurenes nende patsientide puhul CD4+/CD8+ suhtarv.

Pikaajaline mõõdukas kuni raske lümfopeenia näib dimetüülfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid PML-i on esinenud ka kerge lümfopeeniaga patsientidel. Lisaks on turuletulekujärgselt suurem osa PML-i juhtudest esinenud patsientidel vanuses > 50 aastat.

Herpes zoster'i infektsioonid

Dimetüülfumaraadi kasutamisega seoses on teatatud *herpes zoster*'i infektsioonidest. Käimasolevas pikaajalises jätku-uuringus, milles ravitakse dimetüülfumaraadiga 1736 SM-iga patsienti, esines ligikaudu 5%-l üks või rohkem *herpes zoster*'i juhtu, millest 42% olid kerge, 55% mõõduka ja 3% raske raskusastmega. Aeg tekkimiseni alates dimetüülfumaraadi esimesest annusest oli vahemikus ligikaudu 3 kuust kuni 10 aastani. Neljal patsiendil tekkisid tõsised nähud, mis kõik paranesid. Enamikul patsientidest, kaasa arvatud tõsise *herpes zoster*'i infektsiooniga patsiendid, oli lümfotsüütide arv üle normi alampiiri. Suuremal osal patsientidest, kelle lümfotsüütide arv oli samaaegselt LLN-ist väiksem, hinnati lümfopeenia mõõdukaks või raskeks. Turuletulekujärgselt olid enamik *herpes zoster*'i infektsiooni juhtudest mittetõsised ja lahenesid raviga. Turuletulekujärgselt on saadaval piiratud hulk andmeid absoluutse lümfotsüütide arvu (*absolute lymphocyte count*, ALC) kohta *herpes zoster*'i infektsiooniga patsientidel. Siiski esines teatatud juhtudel enamikul patsientidest mõõdukas ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ kuni $< 0,8 \times 10^9/l$) või raske ($< 0,5 \times 10^9/l$ kuni $0,2 \times 10^9/l$) lümfopeenia (vt lõik 4.4).

Platseebokontrolliga uuringutes mõõdeti ketoonide sisaldus uriinis (1+ või kõrgem), mida esines dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem (45%) võrreldes platseeborühmaga (10%). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ebasoovitavaid kliinilisi tagajärgi.

1,25-dihüdroksüvitamiin D tasemed alanesid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 25% ja 15%) ning parathormooni (PTH) tasemed tõusid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne tõus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 29% ja 15%). Nende parameetrite keskmised väärtused jäid normi piiridesse.

Ravi esimese 2 kuu jooksul täheldati mööduvat eosinofiilide keskmise arvu suurenemist.

Lapsed

96-nädalases avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga uuringus said ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga lapsed ($n = 7$, 10-aastased kuni vähem kui 13-aastased, ja $n = 71$, 13-aastased kuni vähem kui 18-aastased) raviks 120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas. Ohutusprofiil oli lastel sarnane varem täiskasvanutel täheldatuga.

Laste kliiniline uuring erines ülesehituselt täiskasvanute platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest. Seetõttu ei saa välistada, et erinevused laste ja täiskasvanute populatsioonides esinenud kõrvaltoimete arvus võisid osaliselt olla põhjustatud kliinilise uuringu ülesehitusest.

Järgmistest kõrvalnähtudest teatati sagedamini ($\geq 10\%$) lastel kui täiskasvanutel.

- Peavalu esines 28%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 36%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.
- Seedetrakti häireid esines 74%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 31%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal dimetüülfumaraadiga kõhuvalu ja oksendamist.
- Respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häireid esines 32%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 11%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal dimetüülfumaraadiga orofarüingeaalset valu ja köha.
- Düsmenorröad esines 17%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 7%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.

Väikeses 24-nädalases avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 13- kuni 17-aastastel lastel (120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas; $n = 22$), millele järgnes 96-nädalane jätku-uuring (240 mg kaks korda ööpäevas; ohutuspopulatsioon, $n = 20$), oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest teatatud juhtudel kirjeldatud sümptomid vastasid ravimi teadaolevale kõrvaltoimete profiilile. Terapeutilisi sekkumismeetmeid dimetüülfumaraadi eritumise intensiivistamiseks ei teata ja puudub kindel antidoot. Üleannustamisel soovitatakse alustada sümptomaatilist toetavat ravi kliiniliste näidustuste järgi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX10

Toimemehhanism

Mehhanism, mille kaudu tegomiilfumaraat avaldab toimet *sclerosis multiplex*'ile, ei ole täielikult teada. Tegomiilfumaraat toimib peamise aktiivse metaboliidi monometüülfumaraadi kaudu. Prekliinilised uuringud näitavad, et monometüülfumaraadi farmakodünaamilist vastust vahendatakse peamiselt juhtgeeni Nrf2 – *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* – transkriptsioonitee aktiveerimise kaudu. On leitud, et dimetüülfumaraat reguleerib patsientidel Nrf2-st sõltuvaid antioksüdatiivseid geene (nt NAD(P)H dehidrogenaas, kinoon 1; [NQO1]).

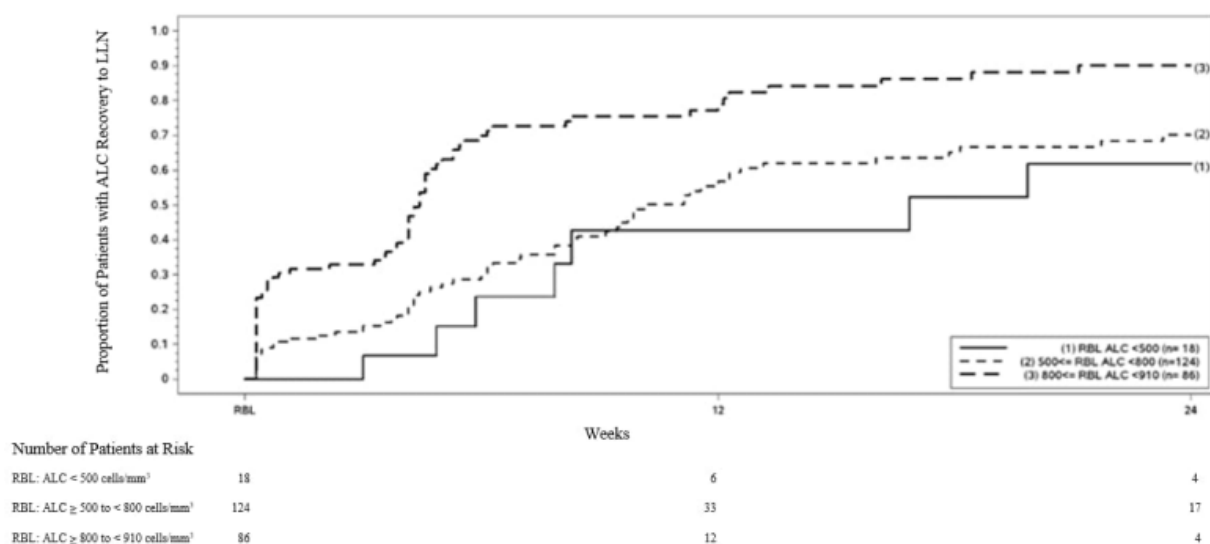
Farmakodünaamilised toimed

Toime immuunsüsteemile

Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes näitas dimetüülfumaraat põletikuvastaseid ja immunomoduleerivaid toimeid. Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat, dimetüülfumaraadi ja tegomiilfumaraadi peamine metaboliit, alandasid prekliinilistes mudelites märkimisväärselt immuunrakkude aktiveerimist ja sellele järgnevat põletikueelset tsütokinoonide vabanemist vastuseks põletikulistele stiimulitele. Kliinilistes uuringutes psoriaasi põdevate patsientidega avaldas dimetüülfumaraat toimet lümfotsüütide fenotüüpidele põletikueelsete tsütokinoonide profiilide (TH1, TH17) pärssimisega ja kaldumisega põletikuvastaste (TH2) tootmisele. Dimetüülfumaraat näitas ravitoimet mitmes põletikuliste ja närvisüsteemi põletikuliste kahjustuste mudelites. 3. faasi uuringutes *sclerosis multiplex*'i patsientidega (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) langes lümfotsüütide tase dimetüülfumaraadi ravi esimese aasta jooksul järkjärgult keskmiselt ligikaudu 30% nende algväärtusest, misjärel tekkis platoo. Nendes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid dimetüülfumaraadiga ravi ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN, 910 rakku/mm³), et lümfotsüütide arv taastuks LLN-ile.

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid hinnangu järgi LLN-i Kaplan-Meieri meetodi põhjal ilma pikaajalise raske lümfoopeeniata. Taastumise algtase (*recovery baseline*, RBL) määratleti kui viimane ravieegne ALC enne dimetüülfumaraadiga ravi lõpetamist. Hinnanguline patsientide osakaal, kellel taastus LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. ja 24. nädalal, kellel oli kerge, mõõdukas või raske lümfoopeenia, RBL-il, on esitatud tabelis 1, tabelis 2 ja tabelis 3 95% punktikaupa usaldusvahemikega. Ellujäämisfunktsiooni Kaplan-Meieri hinnangu standardviga arvutati Greenwoodi valemi abil.

Joonis 1. Kaplani-Meieri meetod; taastumisega patsientide osakaal taastumise algtasemelt (RBL) kuni ≥ 910 rakku/mm³ LLN



Tabel 1. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, kerge lümfoopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid

Kerge lümfoopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 86	12. nädal N = 12	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Patsiendid, kellel oli ALC < 910 ja ≥ 800 rakku/mm³ RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid.

Tabel 2. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, mõõdukas lümfoopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid

Mõõduka lümfoopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 124	12. nädal N = 33	24. nädal N = 17
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Patsiendid, kellel oli ALC < 800 ja ≥ 500 rakku/mm³ RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid.

Tabel 3. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, raske lümfoopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid

Raske lümfoopeeniaga ^a ohustatud patsientide arv	Algtase N = 18	12. nädal N = 6	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Patsiendid, kellel oli ALC < 500 rakku/mm³ RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfoopeeniaga patsiendid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suukaudse manustamise korral metaboliseerivad esteraasid tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi kiiresti samaks aktiivseks metaboliidiks — monometüülfumaraadiks — enne kui need jõuavad süsteemsesse vereringesse. Tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi farmakokineetika võrreldavust on näidatud monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni analüüsi kaudu (vt lõik 5.2), mistõttu

eeldatakse, et efektiivsusprofiilid on sarnased. Samuti oli mõlemas keskses bioekvivalentsuse uuringus teatatud kõrvalnähtude iseloom, muster ja esinemissagedus tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi puhul sarnane.

Dimetüülfumaraadi kliinilised uuringud

Korraldati kaks 2-aastast randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut (DEFINE 1234 patsiendiga ja CONFIRM 1417 patsiendiga) ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*’iga (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) patsientidega. Nendesse uuringutesse ei kaasatud progresseeruva SM-i vormiga patsiente.

Efektiivsust (vt tabel 4) ja ohutust näidati järgmiste näitajatega patsientidel: laiendatud invaliidsusseisundi skaala (EDSS) skoor 0 kuni 5, vähemalt 1 ägenemine aasta jooksul enne randomiseerimist või 6 nädala jooksul enne randomiseerimist tehtud aju magnetresonantstomograafia (MRT) uuring, mis näitas vähemalt ühte gadoliinium-kontrasteeruvat (Gd+) kollet. Uuringus CONFIRM kasutati võrdlusravimina glatirameeratsetaati ja tulemusi hinnati pimemeetodiga (st uuringu arst / uurija hindas ravivastust pimedalt).

Uuringus DEFINE olid patsientidel järgmised keskmised tunnused uuringu alustamisel: vanus 39 eluaastat, haiguse kestus 7,0 aastat ja EDSS-i skoor 2,0. Lisaks oli 16%-l patsientidel EDSS-i skoor > 3,5, 28%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 42% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 36%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 1,4).

Uuringus CONFIRM olid patsientidel järgmised keskmised alghetke tunnused: vanus 37 aastat, haiguse kestus 6,0 aastat ja EDSS-i skoor 2,5. Lisaks oli 17%-l patsientidel EDSS-i skoor > 3,5, 32%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 30% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SM-i ravi. MRT rühma lisatud patsientidest 45%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 2,4).

Võrreldes platseeborühmaga ilmnes dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel kliiniliselt oluline ja statistilise tähendusega vähenemine järgmiste näitajate osas: uuringu DEFINE esmane tulemusnäitaja, ägenemisega patsientide osakaal 2 aasta jooksul; uuringu CONFIRM esmane tulemusnäitaja, aasta keskmine ägenemiste määr (*annualised relapse rate*, ARR) 2 aasta jooksul.

Uuringus CONFIRM oli glatirameeratsetaadiga ravitud patsientide ARR võrreldes platseeboga vastavalt 0,286 ja 0,401, vähenemine vastavalt 29% ($p = 0,013$), mis on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega.

Tabel 4. Kliinilised ja MRT-ga seotud tulemusnäitajad uuringutes DEFINE ja CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	Dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda päevas	Platseebo	Dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda päevas	Glatirameerats etaat
Kliinilised tulemusnäitajad^a					
Patsientide arv	408	410	363	359	350
Aasta keskmine ägenemiste määr	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Ägenemiste määra suhe (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93) DEFINE CONFIRM Platseebo
Ägenemiste osakaal	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)

12 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
24 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT tulemusnäitajad^b					
Patsientide arv	165	152	144	147	161
Uute või suurenevate T2-kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
T1-kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansside suhe (ingl k <i>odds ratio</i> , OR) (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Uute T1 hüpointensiivsete kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
T1-kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsusliku populatsiooni alusel; ^b MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001; #statistiliselt mitteoluline

Avatud kontrollita 8-aastane jätku-uuring (ENDORSE) hõlmas 1736 sobivat RRMS-iga patsienti kesketest uuringutest (DEFINE ja CONFIRM). Uuringu esmane eesmärk oli hinnata dimetüülfumaraadi pikaajalist ohutust RRMS-iga patsientidel. 1736 patsiendist raviti ligikaudu pooli (909, 52%) 6 aastat või kauem. Kõigis kolmes uuringus raviti 501 patsienti pidevalt 240 mg dimetüülfumaraadiga kaks korda ööpäevas ja 249 patsienti, keda raviti eelnevalt platseboga uuringutes DEFINE ja CONFIRM, said uuringus ENDORSE 240 mg kaks korda ööpäevas. Patsiente, kes said ravi kaks korda ööpäevas pidevalt, raviti kuni 12 aastat.

Uuringu ENDORSE ajal ei esinenud enam kui pooltel patsientidest, keda raviti dimetüülfumaraadiga annuses 240 mg kaks korda ööpäevas, retsidiivi. Patsientidel, keda raviti pidevalt kaks korda ööpäevas kõigis kolmes uuringus, oli korrigeeritud ARR 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) uuringutes DEFINE ja CONFIRM ning 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) uuringus ENDORSE. Varem uuringutes DEFINE ja CONFIRM platseboga ravitud patsientidel vähenes korrigeeritud ARR 0,330-lt (95% CI: 0,266; 0,408) uuringus ENDORSE 0,149-ni (95% CI: 0,116, 0,190).

Uuringus ENDORSE ei olnud enamikul patsientidest (> 75%) kinnitatud haiguse progresseerumist (mõõdetuna 6-kuulise haiguse püsiva progresseerumisena). Kolme uuringu koonduvused näitasid, et dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel oli haiguse progresseerumise määr järjepidev ja madal ning EDSS-i keskmine skoor tõusis uuringu ENDORSE jooksul veidi. MRT hinnangud (kuni 6. aastani, kokku 752 patsiendil, kes olid varem kaasatud uuringutes DEFINE ja CONFIRM MRT-rühma) näitasid, et enamikul patsientidest (ligikaudu 90%) ei esinenud Gd-kontrasteeruvat kollet. Kuue aasta jooksul jäi iga-aastane uute või alles suurenenud T2- ja uute T1-kahjustuste korrigeeritud keskmine arv madalaks.

Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel

Uuringutes DEFINE ja CONFIRM ilmnis haiguse kõrge aktiivsusega patsientide alarühmas pideva ravi mõju retsidiividele, samas 3 kuu järel püsiva puude tekkimisele antud ajaline mõju ei olnud selgelt väljendunud. Uuringute mudelite tõttu määratleti haiguse kõrge aktiivsus järgnevalt:

- patsiendid, kellel esines 2 või enam retsidiivi ühe aasta jooksul ja kellel oli üks või rohkem Gd - kontrastseid koldeid aju MRT uuringul (n=42 DEFINE uuringus; n=51 CONFIRM uuringus) või
- patsiendid, kelle ravivastus beeta-interferooni täispika ja adekvaatse ravikuuriga (vähemalt ühe aasta pikkune raviaeg) ebaõnnestus ning oli esinenud vähemalt 1 retsidiiv eelneva aasta jooksul ravi käigus ning kellel esines vähemalt 9 T2-hüperintensiivset kollet aju MRT uuringul või vähemalt 1 Gd-kontrastne kolle või patsiendid, kellel oli muutumatu või suurenenud retsidiivide määr eelneval aasta võrreldes 2 eelneva aastaga (n=177 DEFINE uuringus; n=141 CONFIRM uuringus).

Lapsed

Tegomiilfumaraadi efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Siiski, kuna tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi bioekvivalentsust on näidatud täiskasvanutel, eeldatakse nende tulemuste põhjal, et tegomiilfumaraadi ekvimolaarsed annused põhjustavad RRMS-iga noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat sarnase monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni taseme, nagu täheldati selles populatsioonis dimetüülfumaraadiga.

Dimetüülfumaraadi ohutust ja efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga lastel hinnati randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga (beeta-1a interferoon) paralleelrühmadega uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 10-aastastel kuni vähem kui 18-aastastel lastel. 150 patsienti randomiseeriti ravile kas dimetüülfumaraadiga (240 mg kaks korda ööpäevas suukaudselt) või beeta-1a interferooniga (30 mcg intramuskulaarselt üks kord nädalas) 96 nädala jooksul. Esmase tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kollete arv 96. nädalal. Esmase tulemusnäitaja kohta esitatakse kirjeldavad statistilised andmed, sest kinnitatavat hüpoteesi ei olnud eelnevalt kavandatud.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal ravieelsega võrreldes dimetüülfumaraadi rühmas 12,8% võrreldes 2,8%-ga beeta-1a interferooni rühmas. MRT-uuringutes täheldatud uute või esmaselt laienenud T2-kollete keskmine arv 96. nädalal ravieelsega võrreldes, kohandatuna T2-kollete ravieelse arvu ja vanusega (ravikavatsuslikus populatsioonis, välja arvatud MRT-mõõtmisteta patsiendid), oli dimetüülfumaraadi rühmas 12,4 ja beeta-1a interferooni rühmas 32,6.

Kliinilise retsidiivi tõenäosus oli 96-nädalase avatud uuringu lõpuks dimetüülfumaraadi rühmas 34% ja beeta-1a interferooni rühmas 48%.

Ohutusprofiil dimetüülfumaraadi kasutanud lastel (vanuses 13 kuni vähem kui 18 aastat) oli kvalitatiivselt kooskõlas varem täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tegomiilfumaraadi kliinilised uuringud

Tegomiilfumaraadi kõvakapslite kliiniline arendusprogramm hõlmab nelja farmakokineetilist uuringut tervete täiskasvanutega.

Esialgne uuring võimaldas iseloomustada tegomiilfumaraadi ohutut annusevahemikku, kirjeldada selle metaboliseerimist inimestes ja valida lõpliku ravimvormi järgnevate kesksete bioekvivalentsuse uuringute jaoks.

Kolm keskset bioekvivalentsuse uuringut korraldati eri söögitingimustel. Kõik kolm uuringut olid sarnase ülesehitusega ja korraldati sarnastes tervete meeste ja naiste uuringupopulatsioonides.

Suukaudselt manustatav tegomiilfumaraat allub kiirele presüsteemsele hüdroolüüsile esteraaside poolt ja muudetakse selle peamiseks aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks ja inaktiivseteks metaboliitideks. Pärast suukaudset manustamist ei ole tegomiilfumaraat plasmas mõõdetav. Seetõttu tehti kõik tegomiilfumaraadi bioekvivalentsuse hindamised plasma monometüülfumaraadi kontsentratsioonidega.

Monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni hinnati farmakokineetiliselt pärast 348 mg tegomiilfumaraadi ja 240 mg dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist. Tegomiilfumaraadi bioekvivalentsuse uuringud korraldati tühja kõhuga, madala rasvasisaldusega ja madala kalorsusega tingimustes (võrdne kerge eine või suupiste võtmisega) ning kõrge rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega tingimustes. Tegomiilfumaraadi üldine efektiivsus- ja ohutusprofiil on eeldatavasti dimetüülfumaraadiga sarnane.

Imendumine

Kuna tegomiilfumaraadi gastroresistentsed kõvakapslid sisaldavad enterokattega kaitstud minitablette, siis ei toimu imendumist enne nende maost väljumist (üldiselt vähem kui 1 tund). Tegomiilfumaraadi kõvakapslite manustamisel on monometüülfumaraadi keskmine T_{max} 2,0 tundi (vahemikus 0,75 kuni 5,0 tundi), kui tegomiilfumaraati manustatakse tühja kõhuga, ja 4,67 tundi (vahemikus 0,67 kuni 9,0 tundi), kui tegomiilfumaraati manustatakse täis kõhuga. Pärast 348 mg üksikannuse manustamist tühja või täis kõhuga oli monometüülfumaraadi keskmine maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 2846,12 ng/ml ja 1443,49 ng/ml. Monometüülfumaraadi kogu plasmakontsentratsioon (st AUC_{0-inf}) tühja või täis kõhuga tervetel isikutel oli 3693,05 ng/ml*h ja 3086,56 ng/ml*h. Kokkuvõttes tõusid monometüülfumaraadi C_{max} ja AUC uuritud annuste vahemikus (174,2 mg kuni 348,4 mg tegomiilfumaraadi üksikannused) proportsionaalselt annuste suurusele.

Siiski tuleb tegomiilfumaraati võtta koos toiduga, sest see vähendab õhetust või seedetraktiga seotud kõrvalnähte (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast 240 mg dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist jääb monometüülfumaraadi jaotusruumala vahemikku 60 l kuni 90 l. Monometüülfumaraadi seonduvus plasmavalkudega oli vähem kui 25% ja ei sõltunud kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Inimestes metaboliseeritakse tegomiilfumaraat enne süsteemsesse ringesse jõudmist ulatuslikult seedetraktis, veres ja kudedes olevate esteraaside poolt. Tegomiilfumaraadi metaboliseerimine esteraaside poolt moodustab monometüülfumaraadi (aktiivne metaboliit) ja tetraetüleenglükooli (peamine inaktiivne metaboliit). Keskmine tetraetüleenglükooli plasmakontsentratsioon (TTEG; mõõdetuna AUC_{0-t}) ületab keskmist monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni ligikaudu 22%. Inimestel on vereplasmas vahemikus ng/ml ajutiste väikeste metaboliitidena tuvastatud fumaarhappe monometüülfumarüültetraetüleenglükooliester (FA-TTEG-MMF) ja fumaarüültetraetüleenglükool (FA-TTEG). Inimese maksa S9-fraktsioonide *in vitro* andmed näitavad, et toimub kiire metaboliseerimine vastavalt fumaarhappeks, tetraetüleenglükooliks ja monometüülfumaraadiks.

Edasine monometüülfumaraadi metabolism toimub esteraaside ja seejärel trikarboksüülhappe tsükli kaudu ning see ei sõltu tsütokroom P450 (CYP) süsteemist. Fumaar- ja sidrunhappe ning glükoos on monometüülfumaraadi metaboliidid plasmas.

Eritumine

Monometüülfumaraat eritub peamiselt süsihappegaasina väljahingatava õhu kaudu, uriiniga erituv kogus on äärmiselt väike. Monometüülfumaraadi lõplik poolväärtusaeg on lühike (ligikaudu 1 tund) ja enamasti ei tuvastata inimesel 24 tunni pärast organismis monometüülfumaraati.

Tegomiilfumaraadi korduvate annuste manustamisel raviskeemi kohaselt ei esinenud lähteravimi ega monometüülfumaraadi kuhjumist.

Tetraetüleenglükool (TTEG) eritub plasmast keskmise terminaalse poolväärtusajaga (standardhälbega) $1,18 \pm 0,12$ tundi. Tetraetüleenglükool eritub peamiselt uriini kaudu.

Lineaarsus

Tegomiilfumaraadi üksikannusega uuring annustega vahemikus 174,2 mg kuni 348,4 mg (vastab dimetüülfumaraadi annuste vahemikule 120 mg kuni 240 mg) näitas, et monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioon tõuseb annustega ligikaudu proportsionaalselt.

Suukaudselt manustatava dimetüülfumaraadi annuse lineaarsus näitas, et seotud monometüülfumaraadi plasmakontsentratsioon tõuseb üksiku ja mitme annuse puhul uuritud annusevahemikus 49 mg kuni 980 mg ligikaudu proportsionaalselt.

Farmakokineetika patsientide erirühmadel

Dispersioonanalüüsi (ANOVA) tulemustest lähtudes on RRMS patsientidel monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$ ja AUC põhjal) peamiseks muutujaks kehakaal, kuid see ei mõjutanud kliinilistes uuringutes hinnatud ohutuse ja efektiivsuse näitajaid.

Sugu ja vanus ei oma monometüülfumaraadi farmakokineetikas kliiniliselt olulist mõju. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Lapsed

Monometüülfumaraadi farmakokineetilist profiili pärast tegomiilfumaraadi manustamist ei ole uuritud. Kaks korda ööpäevas võetava 240 mg dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili hinnati väikeses avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel vanuses 13 kuni 17 aastat ($n = 21$). Dimetüülfumaraadi farmakokineetika oli nendel noorukitest patsientidel kooskõlas varem täiskasvanud patsientidel täheldatuga ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h}: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, mis vastab üldisele ööpäevasele AUC väärtusele 7,24 h.mg/l).

Kuna tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi bioekvivalentsust on näidatud täiskasvanutel, eeldatakse nende tulemuste põhjal, et tegomiilfumaraadi ekvimolaarsed annused põhjustavad RRMS-iga noorukitel vanuses 13 kuni 17 aastat sarnase monometüülfumaraadi plasmakontsentratsiooni taseme, nagu täheldati selles populatsioonis dimetüülfumaraadiga.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud.

Maksakahjustus

Kuna tegomiilfumaraat ja monometüülfumaraat metaboliseeritakse esteraaside poolt CYP450 süsteemi osaluseta, siis maksakahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutagenees

Tegomiilfumaraadi genotoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat olid negatiivsed *in vitro* testide seerias (Ames, kromosoomaberratsioon imetajarakkudes). Dimetüülfumaraat oli negatiivne *in vivo* rottide mikronukleuste testis.

Inimese metaboliit FA-TTEG-MMF oli rottide AMES-i ja *in vivo* kombineeritud mikronukleuste ja komeedi testis negatiivne.

Inimese metaboliidi TTEG kohta avaldatud andmeid peeti paljudes *in vitro* mutageensuse ja tsütogeneetika uuringutes negatiivseteks. Peale selle näitasid kaks mikronukleuse testi hiirtel (intraperitoneaalne) ja rottidel (suukaudne) vastavalt negatiivseid tulemusi kuni 5 g/kg.

Kartsinogenees

Tegomiilfumaraadi kantserogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

Dimetüülfumaraadi kartsinogeneensuse uuringud korraldati hiirtel ja rottidel 2 aasta jooksul.

Dimetüülfumaraati manustati suukaudselt hiirtele annustes 25, 75, 200 ja 400 mg kilogrammi kohta päevas ja rottidele annustes 25, 50, 100 ja 150 mg kilogrammi kohta päevas.

Hiirtel suurenes neerutuubulite kartsinoomi esinemissagedus annusega 75 mg/kg ööpäevas, mis on ekvivalentne (AUC põhjal) kontsentratsiooniga inimesele soovitatava ööpäevase annuse korral. Rottidel suurenes neerutuubulite kartsinoomi ja Leydigi rakkude adenoomi esinemissagedus annusega 100 mg/kg/päevas, mis on inimese soovitatavast päevasest annusest ligikaudu 2 korda kõrgem. Nende leidude seos inimeste terviseriskiga ei ole veel selge.

Hiirtel suurenes mao mitteglandulaarse osa (eesmaga) lamerakulise papilloomi ja kartsinoomi esinemine inimesele soovitatava annuse manustamisel, rottidel aga alla inimesele soovitatava annuse (AUC põhjal) manustamisel. Inimestel ei ole näriliste eesmaole vastavat organit.

TTEG kantserogeensuse uuringuid ei ole tehtud. Väikese molekulmassiga etüleenglükoolide kohta avaldatud kirjanduse ülevaates jõuti järeldusele, et TTEG kantserogeensuse risk on madal, kuna näriliste pikaajalistes etüleenglükooli ja dietüleenglükooli uuringutes puuduvad vastavalt neoplasmid ja kasvajate moodustumine.

Toksilisus

90-päevases tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi rottide võrdlevas toksikoloogia uuringus täheldati tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadiga ravitud loomadel muutusi maos (fokaalne/multifokaalne paksenemine; mitteglandulaarne epiteeli hüperplaasia), neerudes (tubulaarne basofiilia/vakuolisatsioon) ja pankreases (atsinaarrakkude apoptoos) sarnase esinemissageduse ja raskusastmega. Kõik tegomiilfumaraadiga seotud leiud olid 28-päevase taastumisperioodi lõpuks pöörduvad, välja arvatud tegomiilfumaraadi ja dimetüülfumaraadi rühmadesse kuuluvate emaste pankrease minimaalse raskusastmega atsinaarrakkude apoptoos. Atsinaarrakkude apoptoosi esinemissagedus pankreases taastumise lõpus oli tegomiilfumaraadiga ravitud loomadel väiksem.

Inimese metaboliitide FA-TTEG-MMF ja FA-TTEG 28-päevane intravenoosne toksikoloogia uuring ei näidanud mingeid kahjulikke toimeid plasmakontsentratsioonil, mis vastas 8...9,7-kordsele tegomiilfumaraadi inimesele soovitatavale maksimaalsele C_{max} annusele.

Dimetüülfumaraadi uuringutes manustati rottidele, küülikutele ja ahvidele suukaudselt sondiga dimetüülfumaraadi suspensiooni (dimetüülfumaraat 0,8% hüdroksüpropüülmetüülselluloosis). Korduvtoksilisuse uuring koortel korraldati dimetüülfumaraadi kapslite suukaudse manustamisega.

Hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel täheldati pärast korduvat suukaudset dimetüülfumaraadi manustamist muudatusi neerudes. Kõikidel liikidel täheldati neerutuubulite epiteelkoe regeneratsiooni, mis viitab kahjustusele. Rottidel leiti pärast eluaja vältel annustamist (2-aastane uuring) neerutuubulite hüperplaasia. Koertel, kellele manustati 11 kuu jooksul üks kord ööpäevas suukaudselt dimetüülfumaraadi annuseid, täheldati soovitatavast annusest 3 korda suurema annuse puhul (AUC alusel) kortikaalse atroofia arvatud piirini jõudmist. Ahvidel, kellele manustati 12 kuu jooksul iga päev suukaudselt dimetüülfumaraadi, täheldati soovitatavast 2 korda suuremate annuste kasutamisel (AUC alusel) üksikute rakkude nekroosi. 6-kordse soovitatava annuse kasutamisel (AUC alusel) täheldati interstitsiaalset fibroosi ja kortikaalset atroofiat. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Rottidel ja koertel leiti munandites seminaalse epiteeli degeneratsioon. Rottidel ilmnemised muutused ligikaudse soovitatava annuse manustamisel ja koertel 3-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Kolm kuud või kauem kestnud hiirte ja rottide eesmao uuringute tulemuste leidudes sisaldusid lameepiteeli hüperplaasia ja hüperkeratoos, põletik ja lamerakuline papilloom ja kartsinoom. Inimestel ei ole hiirte ja rottide eesmaole vastavat organit.

Reproduktsioonitoksilisus

Tegomiülfumaraadiga ei ole reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid tehtud.

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine isastele rottidele annustes 75, 250 ja 375 mg/kg/ööpäevas enne paaritumist ja selle ajal ei mõjutanud kuni kõrgeima testitud annuseni (vähemalt 2-kordne soovitatav annus AUC alusel) isaste viljakust. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine emastele rottidele annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/ööpäevas enne paaritumist ja selle ajal ning jätkuvalt tiinuse 7. päevani põhjustas kõrgeima testitud annuse juures (11-kordne soovitatav annus AUC alusel) indlustsüklite arvu vähenemist 14 päeva kohta ja tõstis pikenenud innavaba ajaga loomade arvu. Need muutused ei mõjutanud viljakust või elujõuliste loodete arvu.

Need muutused ei mõjutanud viljakust või elujõuliste loodete arvu.

Dimetüülfumaraat imendub rottidel ja küülikutel läbi platsentaarbarjääri loote verre, uuringus oli loote ja emaslooma plasmakontsentratsiooni suhe vastavalt 0,48 kuni 0,64 ja 0,1. Väärarenguid ei tuvastatud rottidel ja küülikutel mis tahes dimetüülfumaraadi annuste juures. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/ööpäevas põhjustas 4-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures kõrvaltoimeid emasloomale ning 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures vähendas loote kehakaalu ja aeglustas luustumist (põialuud ja tagajäseme varbalülid). Eeldatakse, et madal loote kaal ja aeglustunud luustumine tuleneb sekundaarselt emaslooma toksilisusest (kehakaalu langus ja vähenenud toitumine).

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil annustes 25, 75 ja 150 mg/kg/ööpäevas ei avaldanud toimet embrüo-loote arengule. 7-kordse soovitatava annuse manustamine põhjustas emaslooma kehakaalu langust ja 16-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel suurenes tiinuse enneaegsete katkemiste arv.

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine rottidele tiinuse ja laktatsiooni perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/ööpäevas põhjustas F1-põlvkonna järglaste madalama kehakaalu ja 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures F1-isaste sugulise küpsemise aeglustumise. Toimet F1-põlvkonna järglaste viljakusele ei olnud. Eeldatakse, et järglaste madal kehakaal tuleneb sekundaarselt emaslooma toksilisusest.

Toksilisus noorloomadel

Noorloomadel ei ole tegomiülfumaraadi toksilisuse uuringuid tehtud.

Kahes toksilisuse uuringus noortel rottidel, kellele manustati üks kord ööpäevas suu kaudu dimetüülfumaraati alates sünnijärgsest 28. päevast kuni sünnijärgse 90. kuni 93. päevani (samaväärne ligikaudu 3 aasta vanusega ja rohkem inimestel), täheldati sarnaseid sihtorgani toksilisusi neerudes ja eesmaos, nagu oli täheldatud täiskasvanud loomadel. Esimeses uuringus ei mõjutanud dimetüülfumaraat arengut, neuroloogilist käitumist ega isas- või emasloomade fertiilsust kuni suurima annuseni 140 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4,6-kordne inimesele soovitatav annus, mis on saadud piiratud AUC andmete põhjal laste kohta). Teises uuringus rottide noorte isasloomadega ei täheldatud samuti toimeid isasloomade reproduktiiv- ja abielunditele kuni dimetüülfumaraadi suurima annuseni 375 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 15 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral). Kuid noortel isastel rottidel täheldati reieluu ja nimmelülide luukoe mineraalide sisalduse ja tiheduse vähenemist. Noortel rottidel täheldati luu densitomeetria muutusi ka pärast suukaudse diroksimeelfumaraadi manustamist, mis on samuti fumaarhappe ester, mis metaboliseerub samaks aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks *in vivo*. Densitomeetria muutuste suhtes oli noorte rottide kõrvaltoimeteta tase ligikaudu 1,5 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral. Luudele avalduva toime seos kehamassi vähenemisega on võimalik, kuid ei saa välistada ka otsese toime olemasolu. Luudel täheldatud leidude olulisus täiskasvanud patsientidele on piiratud. Olulisus laste puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu (gastroresistentse kattega minitabletid)

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Naatriumkroskarmelloos (E466)
Talk
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)
Hüpromelloos (E464)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Trietüülsitraat (E1505)
Metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon
Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Makrogool
Raudoksiid, kollane (E172)

Kapsli kest

Želatiin (E428)
Titaandioksiid (E171)
Briljantsinine FCF (E133)

Kapslite trükivärv (valge tint)

Šellak
Kaaliumhüdroksiid
Titaandioksiid (E171)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

HDPE pudelid

30 kuud.

oPA-/alumiinium-/PVC-alumiiniumblistrid

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

HDPE pudelid

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

oPA-/alumiinium-/PVC-alumiiniumblistrid

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid

Lastekindlate polüpropüleenkorkide ja desikandipakendiga pudelid (üks pakend 174 mg ja kaks pakendit 348 mg jaoks).

174 mg gastroresistentsed kapslid: pudel 14 gastroresistentse kõvakapsliga

348 mg gastroresistentsed kapslid: pudelid 56 või 168 (3 × 56) gastroresistentse kõvakapsliga

Ärge neelake alla desikandipakendit.

oPA-/alumiinium-/PVC-alumiiniumblister

174 mg gastroresistentsed kapslid: pakend 14 gastroresistentse kõvakapsliga.

348 mg gastroresistentsed kapslid: pakend 56 gastroresistentse kõvakapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAKEND/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 174,2 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel
14 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikandipakendit. Pakend peab jääma pudelisse, kuni kõik kapslid on manustatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1947/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIULVY 174 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SILT/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 174,2 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel
14 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikandipakendit. Pakend peab jääma pudelisse, kuni kõik kapslid on manustatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1947/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND/BLISTER****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 174,2 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel
14 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1947/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIULVY 174 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAKEND/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 348,4 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel
56 gastroresistentset kõvakapslit
168 gastroresistentset kõvakapslit (3 × 56)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikandipakendit. Pakend peab jääma pudelisse, kuni kõik kapslid on manustatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RIULVY 348 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SILT/PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid

tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 348,4 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel

56 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla desikandipakendeid. Pakendid peavad jääma pudelisse, kuni kõik kapslid on manustatud.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND/BLISTER****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 348,4 mg tegomiilfumaraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel
56 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1947/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RIULVY 348 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid
tegomiilfumaraat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RIULVY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RIULVY võtmist
3. Kuidas RIULVY-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RIULVY-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RIULVY ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on RIULVY

RIULVY on ravimpreparaat, mis sisaldab aktiivset toimeainet **tegomiilfumaraati**.

Milleks RIULVY-t kasutatakse

RIULVY-t kasutatakse 13-aastastel ja vanematel patsientidel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) raviks.

SM on pikaajaline seisund, mis mõjutab kesknärvisüsteemi (KNS), sealhulgas peaaju ja seljaaju. Ägenemiste-haigusnähtude ajutise kadumisega SM-i iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakkide (retsidiivide) tekkimise sümptomid. Sümptomid on igal patsiendil erinevad, aga tavaliselt väljenduvad kõndimishäiretes, tasakaaluhäiretes ja nägemishäiretes (nt hägune või topeltnägemine). Need sümptomid võivad ataki möödumisel täielikult kaduda, kuid mõned häired võivad jääda püsima.

Kuidas RIULVY toimib

RIULVY tundub aitavat, kaitses teie pea- ja seljaaju keha kaitsesüsteemi rünnakute eest. See võib ka edasi lükata teie SM-i jätkuvat halvenemist.

2. Mida on vaja teada enne RIULVY võtmist

RIULVY-t ei tohi võtta

- kui olete tegomiilfumaraadi, seotud ainete (nimetatakse fumaraatideks või fumaarhappe estriteks) või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui on kahtlus, et te põete harva esinevat ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML) või kui PML-i diagnoos on kinnitust leidnud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

RIULVY võib mõjutada teie **valgete vereliblede hulka, neere ja maksa**. Enne RIULVY võtmist teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida valgeliblede arvu ning veendub, et teie neerud ja maks töötavad korralikult. Ravi käigus teeb arst neid analüüse perioodiliselt. Kui ravi ajal teie valgete vereliblede hulk väheneb, võib arst kaaluda täiendavate uuringute tegemist või ravi lõpetamist.

Kui te arvate, et teie hulgiskleroos ägeneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige neist kohe arstile, kuna need võivad olla harva esineva ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), sümptomid. PML on tõsine seisund, mis võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude.

Enne RIULVY võtmist **pidage nõu oma arstiga**, kui teil on:

- raske **neeruhaigus**;
- raske **maksahaigus**;
- **mao-** või **soolehaigus**;
- tõsine **infektsioon** (nagu näiteks kopsupõletik).

Ravi ajal RIULVY-ga võib tekkida *herpes zoster* (vöötohatis). Mõnel juhul on esinenud tõsisemaid tüsistusi. **Peate kohe teatama oma arstile**, kui arvate, et teil on ükskõik millised vöötohatis sümptomid.

On teatatud harvaesinevast, kuid tõsisest neeruhaigusest Fanconi sündroomist dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite kasutamisel kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega, mida kasutatakse psoriaasi (teatud nahahaigus) raviks. Kui märkate, et urineerite rohkem, teil on suurem janu ja joote tavalisest rohkem, teie lihased tunduvad olevat nõrgemad, te murrate mõne luu või teil on valud, rääkige oma arstiga võimalikult kiiresti, et seda saaks edasi uurida.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 13-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja RIULVY

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, täpsemalt:

- ravimid, mis sisaldavad psoriaasi raviks kasutatavaid **fumaarhappe estreid**(fumaraate);
- **keha immuunsüsteemi mõjutavad ravimid**, sealhulgas **keemiaravi**, **immunosuppressandid** või muud **SM-i raviks kasutatavad ravimid**;
- **neerufunktsiooni mõjutavad ravimid**, sealhulgas mõned **antibiootikumid** (kasutatakse infektsioonide raviks), „**vett välja ajavad tabletid**“ (*diureetikumid*), **teatud tüüpi valuvaigistid** (nagu näiteks ibuprofeen ja teised sarnased põletikuvastased ravimid ning ilma retseptita ostetud ravimid) ja **liitiumi** sisaldavad ravimid;
- RIULVY võtmine koos teatud tüüpi vaktsiinidega (*elusvaktsiinid*) võib põhjustada põletiku tekkimist ning seetõttu tuleb vaktsineerimist vältida. Teie arst annab nõu, kas tuleb manustada teist tüüpi vaktsiine (*mitte-elusvaktsiine*).

RIULVY koos alkoholiga

Rohkem kui väikese koguse (rohkem kui 50 ml) kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30% alkoholi mahu kohta, näiteks piiritused) tarbimist tuleb vältida tunni aja jooksul enne või pärast RIULVY võtmist, sest alkoholil võib tekkida koostoime selle ravimiga. See võib põhjustada maopõletikku (*gastriti*), eriti inimestel, kellel on eelsoodumus gastriidi tekkimiseks.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimi toimete kohta sündimata lapsele kasutamisel raseduse ajal on vähe teavet. Kui te olete rase, siis ärge kasutage seda ravimit enne nõupidamist oma arstiga ja kui see ravim ei ole teile selgelt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas RIULVY toimeaine eritub rinnapiima. Teie arst annab nõu, kas te peate lõpetama imetamise või lõpetama RIULVY kasutamise. See sõltub imetamise kasulikkusest teie lapsele ja teie jaoks ravist saadava kasu hindamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

RIULVY ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

RIULVY sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas RIULVY-t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Algannus

Soovitav algannus on 174 mg kaks korda ööpäevas.

Algannus võtta esimese 7 päeva jooksul, seejärel võtta tavapärane annus.

Tavaline annus

Soovitav säilitusannus on 348 mg kaks korda päevas.

RIULVY on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake kapsel alla tervelt, vähesel veega. Ärge jagage, purustage, lahustage, imege ega närige kapslit, sest see võib suurendada mõnda kõrvaltoimet.

Võtke RIULVY-t koos toiduga – see võib vähendada mõne väga sagedase kõrvaltoime ilmnemist (loetletud lõigus 4).

Kui te võtate RIULVY-t rohkem, kui ette nähtud

Teatage kohe oma arstile, kui olete võtnud liiga palju kapsleid. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis sarnanevad allpool lõigus 4 kirjeldatule.

Kui te unustate RIULVY-t võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Võtmata jäänud annuse võite võtta, kui annuste vahele jääb vähemalt 4 tundi. Muul juhul oodake järgmise plaanipärase annuseni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

PML ja väiksem lümfotsüütide arv

PML-i esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

RIULVY võib vähendada lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arvu. Valgete verelibled

vähesus võib suurendada teie infektsiooniriski, sh riski harvaesineva ajuinfektsiooni – progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) – tekkeks. PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. PML-i on esinenud pärast ühe- kuni viieaastast ravi, mille tõttu peab teie arst kogu raviperioodi vältel pidevalt jälgima teie vere valgeliblede arvu ning te ise peate olema tähelepanelik allpool kirjeldatud PML-i võimalike sümptomite tekke suhtes. PML-i tekke risk võib olla suurem, kui olete varem võtnud mõnda immuunsüsteemi talitlust kahjustavat ravimit.

PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. Sümptomiteks võivad olla ühe kehapoole nõrkuse teke või süvenemine; kohmakus; nägemise, mõtlemise või mälu muutused; segasus või isiksusemuutused või kõne- ja suhtlusraskused, mis kestavad kauem kui mõni päev.

Seetõttu on väga oluline rääkida oma arstiga niipea kui võimalik, kui tunnete ravi ajal, et teie *sclerosis multiplex* ägeneb või kui märkate mis tahes uusi sümptomeid. Samuti rääkige oma partneri või hooldajatega ning teavitage neid oma ravist. Teil võib tekkida sümptomeid, mida te ise ei märka.

→ **Helistage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist neist sümptomitest**

Rasked allergilised reaktsioonid

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

Näo või keha punaseks muutumine (*õhetus*) on väga sage kõrvaltoime. Aga kui õhetusega kaasneb punetav lööve või nõgestõbi **ja** teil tekib midagi järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte, suu või keele turse (*angioödeem*);
- vilisev hingamine, hingamisraskused või õhupuudus (*düspnoe, hüüpoksia*);
- peeringlus või teadvusekaotus (*hüpotensioon*).

siis võib see viidata raskele allergilisele reaktsioonile (*anafülaksia*).

→ **Lõpetage RIULVY võtmine ja helistage kohe arstile**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- näo või keha punaseks muutumine, sooja-, kuum-, põletustunne või kihelus (*õhetus*);
- vedel väljaheide (*kõhulahtisus*);
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- kõhuvalu või kõhukrambid.

→ **Ravimi võtmine koos toiduga** aitab vähendada ülalloetletud kõrvaltoimeid

Ketoonide nimelised ained, mida keha loomulikult teel toodab, ilmnevad väga sagedasti uriinianalüüsides ravi ajal RIULVY-ga.

Rääkige oma arstiga, kuidas nende kõrvaltoimetega toime tulla. Teie arst võib vähendada annust. Ärge vähendage annust enne nõupidamist oma arstiga.

Sage (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- soolestiku limaskesta põletik (*gastroenteriit*);
- süda on paha (*oksendamine*);
- seedehäired (*düspepsia*);
- mao limaskesta põletik (*gastriiit*);
- seedetrakti häire;
- põletustunne;
- kuumahood, kuumatunne;
- kihelev nahk (*pruuriitus*);
- lööve;

- sügelevad, roosad või punased laigud nahal (*erüteem*);
- juuste väljalangemine (*alopeesia*).

Kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda teie vere- või uriinianalüüsis:

- väike valgeliblede arv veres (*lümfopeenia, leukopeenia*). Vere valgeliblede arvu langus võib tähendada, et teie organism on vähemvõimeline infektsiooniga võitlemisel. Kui teil on tõsine infektsioon (nagu näiteks kopsupõletik), võtke kohe ühendust oma arstiga;
- valk (*albumiin*) uriinis;
- maksaensüümide (*ALAT, ASAT*) taseme tõus veres.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (*ülitundlikkus*);
- trombotsüütide arvu vähenemine (trombotsütopeenia).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- maksapõletik ja maksaensüümide (*ALAT või ASAT koos bilirubiiniga*) aktiivsuse suurenemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- *herpes zoster* (vöötohatis) järgmiste sümptomitega: nahal on tekkinud villid, põletustunne, sügelus või valulikkus, tüüpiliselt ülakeha ühel poolel või näol, ning teised sümptomid, nagu palavik ja nõrkus infektsiooni algfaasis, millele järgnevad tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga;
- nohu (*rinorröa*).

Lapsed (13-aastased ja vanemad) ja noorukid

Eespool loetletud kõrvaltoimed on kohaldatavad ka laste ja noorukite suhtes.

Mõningaid kõrvaltoimeid esines lastel ja noorukitel täiskasvanutega võrreldes sagedamini, nt peavalu, kõhuvalu või kõhukrampe, oksendamist, kurguvalu, köha ja valulikke menstruatsioone.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RIULVY-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või blistril ja karbil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

HDPE pudelite puhul: ärge neelake alla desikandipakendeid. Pakendid peavad jääma pudelisse, kuni kõik kapslid on manustatud.

HDPE pudelid: see ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Alu-Alu-blister: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RIULVY sisaldab

- Toimeaine on tegomiilfumaraat.
RIULVY 174 mg: üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 174,2 mg tegomiilfumaraati.
RIULVY 348 mg: üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 348,4 mg tegomiilfumaraati.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E461i), naatriumkroskarmelloos (E466) (põhimõtteliselt naatriumivaba, vt lõik 2), talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (E470c), hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüülselluloos (E463), trietüülsitraat (E1505), metakrüülhappe – etüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1), polü(vinüülalkohol) (E1203), makrogool, želatiin (E428), titaandioksiid (E171), briljantsinine FCF (E133), kollane raudoksiid (E172), šellak, kaaliumhüdroksiid, propüleenglükool (E1520).

Kuidas RIULVY välja näeb ja pakendi sisu

HDPE pudelid

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid on läbipaistmatud valged ja läbipaistmatud helesinised, nendele on trükitud „174“ ning need on saadaval 14 gastroresistentset kõvakapslit sisaldavates pakendites koos ühe desikandipakendiga pudeli kohta.

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid on läbipaistmatud helesinised ja nendele on trükitud „348“ ning need on saadaval 56 või 168 gastroresistentset kõvakapslit sisaldavates pakendites koos kahe desikandipakendiga pudeli kohta.

Ärge neelake alla desikandipakendit.

oPA-/alumiinium-/PVC-alumiiniumblistrid

RIULVY 174 mg gastroresistentsed kõvakapslid on läbipaistmatud valged ja läbipaistmatud helesinised, nendele on trükitud „174“ ning need on saadaval 14 gastroresistentset kõvakapslit sisaldavates pakendites.

RIULVY 348 mg gastroresistentsed kõvakapslid on läbipaistmatud helesinised ja nendele on trükitud „348“ ning need on saadaval 56 gastroresistentset kõvakapslit sisaldavates pakendites.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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.
Tel: +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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