

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule
RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 174,2 mg tegomilfumarata.
(174 mg tegomilfumarata odgovara 120 mg dimetilfumarata)

RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 348,4 mg tegomilfumarata.
(348 mg tegomilfumarata odgovara 240 mg dimetilfumarata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula

Tvrde želučanootporne kapsule od 174 mg

Svijetloplave i bijele želučanootporne tvrde želatinske kapsule, veličine 0 s dimenzijom približno 21 mm, s oznakom „174” otisnutom bijelom tintom na tijelu, sadrži male blijedožute tablete.

Tvrde želučanootporne kapsule od 348 mg

Svijetloplave želučanootporne tvrde želatinske kapsule, veličine 00 s dimenzijom približno 24 mm, s oznakom „348” otisnutom bijelom tintom na tijelu, sadrži male blijedožute tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RIULVY je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza je 174 mg dvaput na dan. Nakon 7 dana, dozu je potrebno povišiti na preporučenu dozu održavanja od 348 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Bolesnik smije uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.

Privremeno smanjenje doze na 174 mg dvaput na dan može smanjiti pojavu navala crvenila i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana mora se nastaviti s preporučenom dozom održavanja od 348 mg dvaput na dan.

Tegomilfumarat treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Uzimanje tegomilfumarata s hranom može poboljšati podnošljivost u bolesnika koji imaju navale crvenila ili nuspojave probavnog sustava (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima tegomilfumarata, izloženost bolesnika u dobi od 55 i više godina bila je ograničena te nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Prema načinu djelovanja djelatne tvari nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Tegomilfumarat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na temelju kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 13 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentna ovojnica mikrotableta sprječava iritirajući učinak na probavni sustav.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tegomilfumarat i dimetilfumarat se metaboliziraju u monometilfumarat nakon peroralne primjene (vidjeti dio 5.2). Očekuje se da će rizici povezani s tegomilfumaratom biti slični onima prijavljenima za dimetilfumarat, iako nisu uočeni svi rizici navedeni u nastavku, posebno za tegomilfumarat.

Krvne/laboratorijske pretrage

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom primijećene su promjene u laboratorijskim pretragama bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promjena. Preporučene su procjene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja, zatim svakih 6 do 12 mjeseci te kako je klinički indicirano.

Funkcija jetre

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišenje jetrenih enzima (≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povišenje razina ukupnog bilirubina ($\geq 2 \times$ GGN). Te promjene mogu nastupiti nakon nekoliko dana, nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja preporučuju se procjene aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i razine ukupnog bilirubina kako je klinički indicirano.

Limfociti

Bolesnici liječeni tegomilfumaratom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja mora se provesti kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba se obaviti temeljita procjena mogućih uzroka prije početka liječenja. Tegomilfumarat nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Liječenje tegomilfumaratom se ne smije počinjati u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$).

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se provesti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s limfopenijom, preporučuju se sljedeće dodatne mjere opreza:

- Liječenje je potrebno prekinuti u bolesnika s dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) koja traje dulje od 6 mjeseci.
- U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ dulje od šest mjeseci potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.
- U bolesnika s brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija preporučuje se redovito praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (vidjeti dio o PML-u u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (vidjeti dio 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li ponovno započeti liječenje tegomilfumaratom nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

Snimanje magnetskom rezonancijom (MR)

Prije početka liječenja, treba biti na raspolaganju početni nalaz MR snimanja (napravljen obično unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim snimanjima MR-om treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježen je PML (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Do slučajeva PML-a došlo je kod primjene dimetilfumarata i drugih lijekova koji sadrže fumarate u prisutnosti limfopenije (broj limfocita ispod donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da

dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz dimetilfumarat, ali rizik se ne može isključiti ni u bolesnika s blagom limfopenijom.

Dodatni čimbenici koji bi mogli pridonijeti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije tegomilfumaratom. Slučajevi PML-a pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina liječenja, iako točna poveznica s trajanjem liječenja nije poznata
- značajna smanjenja broja T stanica CD4+ i posebice CD8+ koje su važne za imunološku obranu (vidjeti dio 4.8)
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije (vidjeti dio u nastavku).

Liječnici moraju procijeniti stanje bolesnika da bi odredili upućuju li simptomi na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML potrebno je prekinuti liječenje tegomilfumaratom i izvesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA-a JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Tipični simptomi povezani s PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do tjednima, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjene osobnosti. Liječnici moraju obratiti posebnu pozornost na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnik možda neće primijetiti. Također, bolesnicima je potrebno savjetovati da partnera ili njegovatelja informiraju o svom liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

PML se može pojaviti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Potrebno je uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitijela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se u bolesnika razvije PML, potrebno je trajno prekinuti liječenje tegomilfumaratom.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti tegomilfumarata prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti. Prethodna imunosupresivna terapija može pridonijeti razvoju PML-a u bolesnika koji se liječe tegomilfumaratom.

Slučajevi PML-a pojavili su se u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Liječnici moraju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Također, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih s dimetilfumaratom došlo je u bolesnika koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na tegomilfumarat, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak uz istodobno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se provesti kompletnu krvnu sliku prije početka primjene tegomilfumarata i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvni/laboratorijski testovi u tekstu iznad).

Teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Tegomilfumarat nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Stoga je potreban oprez pri razmatranju liječenja ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Teška aktivna bolest probavnog sustava

Tegomilfumarat nije ispitivan u bolesnika s teškom aktivnom gastrointestinalnom bolešću. Potreban je oprez kod tih bolesnika.

Navala crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% bolesnika liječenih dimetilfumaratom pojavila se navala crvenila. U većine bolesnika kod kojih se pojavila navala crvenila, ona je bila blaga ili umjerena. Podaci iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratka kura liječenja dozom od 75 mg acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice može imati povoljan učinak u bolesnika s nepodnošljivim navalama crvenila (vidjeti dio 4.5). U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima smanjila se pojava i težina navale crvenila u razdoblju doziranja.

U kliničkim ispitivanjima 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne simptome navale crvenila, koje su vjerojatno bile reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedene nuspojave nisu bile opasne za život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navala crvenila (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primjene dimetilfumarata. Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksiju nije poznat.

Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se također mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te biti ozbiljne i opasne po život. Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu uzimati tegomilfumarat i potraže hitnu medicinsku pomoć ako osjete znakove ili simptome anafilaksije. Ne smije se ponovno započeti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima dimetilfumarata faze 3 incidencija infekcija (60 % naspram 58 %) i ozbiljnih infekcija (2 % naspram 2 %) bila je slična u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom.

Međutim, ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja tegomilfumaratom i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika prije ponovnog uvođenja terapije, zbog imunomodulatornih svojstava tegomilfumarata (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima koji primaju tegomilfumarat treba savjetovati da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje tegomilfumaratom sve dok infekcije ne budu izliječene.

Nije bilo povećane incidencije ozbiljnih infekcija opaženih u bolesnika s brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/l$ ili $< 0,5 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.8). Ako se terapija nastavlja u prisutnosti umjerene do teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti dio 4.4, pododjeljak PML).

Infekcije virusom herpes zoster

Slučajevi herpes zostera pojavili su se pri liječenju dimetilfumaratom. Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zostera, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sustava, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom te meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ovi se događaji mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Bolesnike koji uzimaju dimetilfumarat potrebno je pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma herpes zostera, osobito ako je istodobno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zostera, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U

bolesnika s ozbiljnim infekcijama herpes zosterom potrebno je razmotriti prekid liječenja dok se infekcija ne razriješi (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja

Liječenje treba započeti postupno kako bi se smanjila učestalost navale crvenila i gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Fanconijev sindrom

Zabilježeni su slučajevi Fanconijeva sindroma povezani s primjenom lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnosticiranje Fanconijeva sindroma i prekid liječenja tegomilfumaratom važni su za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija s nelokaliziranim koštanim bolovima, povišenom razinom alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama. Važno je imati na umu da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika kvalitativno je sličan u usporedbi s odraslima te se stoga upozorenja i mjere opreza odnose i na pedijatrijske bolesnike. Kvantitativne razlike u sigurnosnom profilu vidjeti u dijelu 4.8.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Tegomilfumarat nije ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je stoga potreban oprez tijekom istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s klinički relevantnim porastom infekcije.

Cjepiva

Tijekom terapije tegomilfumaratom mogu se razmotriti istodobna cijepljenja neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje se sastojalo od 71 slučaja relapsno-remitirajuće multiple skleroze, bolesnici koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput na dan najmanje 6 mjeseci (n=38) ili nepegilirani interferon najmanje 3 mjeseca (n=33) razvili su usporediv imunološki odgovor (definiran kao povećanje titra poslije cijepljenja za ≥ 2 puta u odnosu na onaj prije cijepljenja) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidno konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C (novi antigen), dok je imunološki odgovor na različite serotipove nekonjugiranog 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka (antigen neovisan o T-stanicama) varirao u obje terapijske skupine. Pozitivan imunosni odgovor definiran kao povećanje titra protutijela za ≥ 4 puta na ta tri cjepiva postigao je manji broj bolesnika u obje terapijske skupine. Zabilježen je nešto veći broj bolesnika s odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u skupini koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti živih oslabljenih cjepiva u bolesnika koji uzimaju tegomilfumarat. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se dati bolesnicima liječenim tegomilfumaratom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako ga se ne cijepi.

Ostali derivati fumaratne kiseline

Tijekom liječenja treba izbjegavati istodobnu uporabu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku, npr. dimetilfumarat).

Kod ljudi, esteraze ekstenzivno metaboliziraju dimetilfumarat prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a daljnji metabolizam odvija se kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, bez posredovanja sustava citokroma P450 (CYP). Nisu identificirane potencijalne opasnosti od interakcija u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit tegomilfumarata i dimetilfumarata) na proteine.

Učinci drugih lijekova na dimetilfumarat

Uobičajeno korišteni lijekovi u bolesnika s multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatirameracetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije s dimetilfumaratom i pokazalo se da nisu promijenili farmakokinetički profil dimetilfumarata.

Podaci iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice, 30 minuta prije primjene dimetilfumarata, kroz 4 dana odnosno kroz 4 tjedna doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. U bolesnika s RRMS-om potrebno je razmotriti moguće rizike povezane s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije nego što se ona primijeni istodobno s tegomilfumaratom. Dugotrajna (> 4 tjedna) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istodobna terapija s nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju tegomilfumarat (vidjeti dio 4.4 Krvni/laboratorijski testovi).

Konzumiranje umjerenih količina alkohola nije imalo utjecaja na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano s povećanjem nuspojava. Potrebno je izbjegavati konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) manje od jednog sata od uzimanja dimetilfumarata, jer alkohol može dovesti do povećane učestalosti gastrointestinalnih nuspojava.

Učinci dimetilfumarata na druge lijekove

Premda *in vitro* ispitivanja indukcije CYP-a nisu provedena s tegomilfumaratom, nisu pokazala interakciju između dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istodobna primjena dimetilfumarata s kombiniranim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, učinak tegomilfumarata na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija s dimetilfumaratom provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tegomilfumarata u trudnica. Umjerena količina podataka o trudnicama dostupna je za drugu tvar dimetilfumarat (između 300-1000 ishoda trudnoća) iz registra trudnoća i spontanijih prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Registar trudnoća za dimetilfumarat sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća u bolesnica s MS-om koje su bile izložene dimetilfumaratu. Medijan trajanja izloženosti dimetilfumaratu iznosio je 4,6 tjedana gestacije uz ograničenu izloženost nakon šestog tjedna gestacije (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetilfumaratu tijekom tako rane trudnoće ukazuje da dimetilfumarat ne uzrokuje malformacije ili da nema feto/neonatalni toksični učinak u usporedbi s općom populacijom. Nije poznat rizik dugotrajnije izloženosti dimetilfumaratu ili izloženosti u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja dimetilfumarata na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka tegomilfumarata tijekom trudnoće. Tegomilfumarat se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako za time postoji jasna potreba i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tegomilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje tegomilfumaratom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku tegomilfumarata na plodnost u ljudi. Neklinički podaci za drugu tvar, dimetilfumarat, ne ukazuju na povećani rizik od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tegomilfumarat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nakon peroralne primjene, tegomilfumarat i dimetilfumarat se brzo metaboliziraju u monometilfumarat prije nego dospiju u sistemsku cirkulaciju, nuspojave su slične nakon što se metaboliziraju.

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave navala crvenila (35%) i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev (14%), mučnina (12%), bol u abdomenu (10%), bol u gornjem dijelu abdomena (10%). Navala crvenila i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a bolesnici kod kojih se pojave navala crvenila i gastrointestinalne smetnje mogu ih i dalje povremeno imati tijekom cijelog liječenja dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida terapije dimetilfumaratom (incidencija > 1%) su navala crvenila (3%) i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, ukupno je 2513 bolesnika uzimalo dimetilfumarat tijekom razdoblja do 12 godina, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalentna 11 318 bolesnik–godina. Ukupno je 1169 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 5 godina, dok je 426 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 10 godina. Iskustvo u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima sukladno je iskustvu dobivenom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijh prijava navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni pojmovi prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava je izražena prema sljedećim kategorijama:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	nepoznato
	herpes zoster	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija	često
	leukopenija	često
	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često
	anafilaksija	nepoznato
	dispneja	nepoznato
	hipoksija	nepoznato
	hipotenzija	nepoznato
	angioedem	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	osjećaj žarenja	često
Krvožilni poremećaji	navala crvenila	vrlo često
	navala vrućine	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rinoreja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljevo	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	gastritis	često
	poremećaj probavnog sustava	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena aspartat aminotransferaza	često
	povišena alanin aminotransferaza	često
	oštećenje jetre izazvano lijekom	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
	osip	često
	eritem	često
	alopecija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	često
Pretrage	ketoni mjereni u mokraći	vrlo često
	prisustvo albumina u mokraći	često

Opis odabranih nuspojava*Navala crvenila*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija navale crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno navale vrućine (7% naspram 2%) bila je povećana u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u usporedbi s placebom. Navala crvenila je obično opisana kao navala crvenila ili navala vrućine, ali može uključiti druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Navale crvenila uglavnom se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu). U bolesnika kod kojih se javi navala crvenila, to se može isprekidano ponavljati tijekom liječenja dimetilfumaratom. U većine takvih bolesnika, pojave navale crvenila su bile blage ili umjerene. Sveukupno 3% bolesnika liječenih dimetilfumaratom je prekinulo liječenje zbog navale crvenila. Incidencija ozbiljne navale crvenila, koje se može karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, javila se u manje od 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Poremećaji probavnog sustava

Incidencija gastrointestinalnih smetnji (npr. proljev [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem dijelu abdomena [10% u odnosu na 6%], bol u abdomenu [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) povećana je u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo. Gastrointestinalne nuspojave imaju tendenciju pojave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) i u bolesnika s gastrointestinalnim smetnjama, te su se smetnje ponekad isprekidano ponavljale i tijekom daljnjeg liječenja dimetilfumaratom. U većine bolesnika kod kojih su se javile gastrointestinalne smetnje, one su bile blage ili umjerene. Četiri posto (4%) bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih događaja. Incidencija ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećena je u 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dio 4.2).

Funkcija jetre

Na temelju podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine < 3 puta GGN. Povećana incidencija povišenja razina jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% te 2% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Prekid liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je < 1% i sličan u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom. U placebom kontroliranim ispitivanjima nisu opažena povišenja transaminaza ≥ 3 puta GGN s istodobno povišenim razinama ukupnog bilirubina > 2 puta GGN.

Povišenje jetrenih enzima i slučajevi oštećenja jetre izazvane lijekom (povišenja transaminaza ≥ 3 puta GGN uz istodobna povišenja ukupnog bilirubina > 2 puta GGN) prijavljeni su kod primjene dimetilfumarata nakon stavljanja lijeka u promet, a nestali su s prestankom liječenja.

Limfopenija

Većina je bolesnika u placebom kontroliranim ispitivanjima (> 98%) imala normalan broj limfocita prije početka liječenja. Nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku, broj limfocita se smanjio otprilike za 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost i medijan broja limfocita ostali su u granicama normalnih vrijednosti. Vrijednosti broja limfocita < $0,5 \times 10^9/l$ opažene su u < 1% bolesnika koji su uzimali placebo i u 6% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Broj limfocita < $0,2 \times 10^9/l$ opažen je kod 1 bolesnika liječenog dimetilfumaratom i kod niti jednog bolesnika koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim) 41% bolesnika liječenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definiranu u tim ispitivanjima kao $< 0,91 \times 10^9/l$). Blaga limfopenija (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $< 0,91 \times 10^9/l$) zabilježena je kod 28% bolesnika; umjerena limfopenija (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 2% bolesnika. U skupini s teškom limfopenijom broj limfocita u većini je slučajeva ostao $< 0,5 \times 10^9/l$ uz nastavak liječenja.

Također, u prospektivnom nekontroliranom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. tjednu liječenja dimetilfumaratom ($n=185$), broj T stanica CD4+ smanjio se umjereno (broj stanica od $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $< 0,4 \times 10^9/l$) ili jako ($< 0,2 \times 10^9/l$) u do 37%, odnosno 6% bolesnika, dok je broj T stanica CD8+ češće bio smanjen, u do 59% bolesnika s brojem stanica $< 0,2 \times 10^9/l$ i 25% bolesnika s brojem stanica $< 0,1 \times 10^9/l$. U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježeni su slučajevi infekcije virusom John Cunningham (JCV) koja je uzrokovala progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (vidjeti dio 4.4). PML može biti smrtonosan ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, 1 bolesnik koji je uzimao dimetilfumarat razvio je PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće $< 0,5 \times 10^9/l$ tijekom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja lijeka u promet također je došlo do pojave PML-a uz prisutnost umjerene i blage limfopenije ($> 0,5 \times 10^9/l$ do vrijednosti broja limfocita $< \text{DGN}$ definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podskupine T stanica provjerene u vrijeme dijagnoze PML-a, T stanice CD8+ bile su smanjene na $< 0,1 \times 10^9/l$, dok je smanjenje broja T stanica CD4+ variralo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) i bilo u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije ($< 0,5 \times 10^9/l$ do $< \text{DGN}$). Slijedom toga, omjer stanica CD4+/CD8+ u tih je bolesnika povišen.

Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz dimetilfumarat, a pojavljuje se i PML u bolesnika s blagom limfopenijom. Uz to, do većine slučajeva PML-a nakon stavljanja u promet došlo je kod bolesnika starijih od 50 godina.

Infekcije virusom herpes zoster

Uz primjenu dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi infekcija herpes zosterom. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja koji je u tijeku, u kojemu je 1736 bolesnika s multiplom sklerozom liječeno dimetilfumaratom, u približno njih 5 % jedanput ili više puta došlo je do pojave herpes zoster, od čega je u 42 % bolesnika zoster bio blagog, u 55% umjerenog, a u 3% teškog oblika. Vrijeme do pojave herpes zoster nakon primjene prve doze dimetilfumarata bilo je u rasponu od približno 3 mjeseca do 10 godina. U četiri bolesnika događaji su bili ozbiljni, ali svi su se oporavili. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. Kod većine ispitanika s istodobnim brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerena ili teška. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna te se razriješila liječenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) u bolesnika s herpes zoster infekcijom iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. No, kada je limfopenija prijavljena, većina je bolesnika imala umjerenu ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) ili tešku ($< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijska odstupanja

U placebom kontroliranim ispitivanjima mjerenje ketona u mokraći (1+ ili više) bilo je više u bolesnika liječenih dimetilfumaratom (45%) u usporedbi s placebom (10 %). U kliničkim ispitivanjima nisu opažene nepovoljne kliničke posljedice.

Razine 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka smanjenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 25 % odnosno 15 %), a razine paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka povišenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 29 % odnosno 15 %). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije.

Pedijatrijska populacija

U 96-tjednom otvorenom, randomiziranom aktivno kontroliranom ispitivanju, pedijatrijski bolesnici s RRMS-om (n = 7 u dobi od 10 godina do manje od 13 godina i n = 71 u dobi od 13 do manje od 18 godina) liječeni su primjenom 120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome prethodno opaženom u odraslih bolesnika.

Ustroj pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Stoga se ne može isključiti utjecaj ustroja kliničkog ispitivanja na razlike u broju nuspojava između pedijatrijske i odrasle populacije.

Sljedeći štetni događaji bili su češće prijavljeni ($\geq 10\%$) u pedijatrijskoj populaciji nego u odrasloj populaciji:

- Glavobolja je zabilježena u 28% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 36% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.
- Poremećaji probavnog sustava zabilježeni su u 74% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 31% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su bol u abdomenu i povraćanje.
- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja zabilježeni su u 32 % bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 11% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su orofaringealna bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabilježena u 17 % bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 7 % bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

U malom 24-tjednom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja; populacija za ocjenu sigurnosti, n = 22), nakon kojega je uslijedio produžetak ispitivanja u trajanju od 96 tjedana (240 mg dvaput na dan; populacija za ocjenu sigurnosti n = 20), sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U prijavljenim slučajevima predoziranja, opisani simptomi bili su u skladu s poznatim profilom nuspojava lijeka. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju dimetilfumarata,

niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporuča se započeti suportivno liječenje simptoma kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX10

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim tegomilfumarat pokazuje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Tegomilfumarat djeluje putem glavnog aktivnog metabolita, monometilfumarata. Neklinička ispitivanja pokazuju da monometilfumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Pokazalo se da dimetilfumarat potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena u bolesnika (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

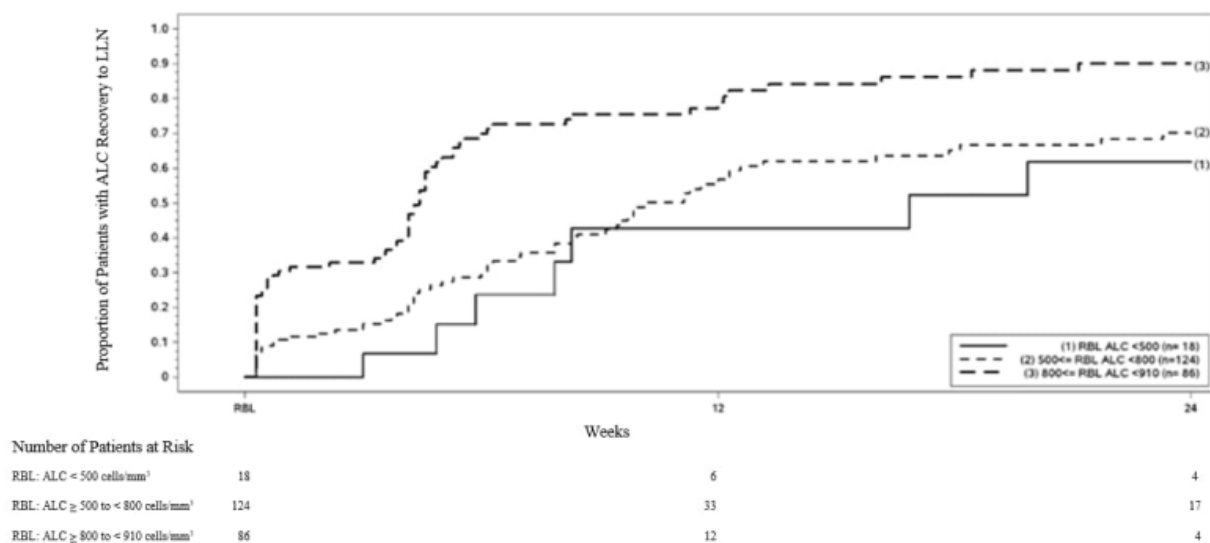
Farmakodinamički učinci

Učinci na imunološki sustav

U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat (primarni metabolit dimetilfumarata i tegomilfumarata) značajno su smanjili aktivaciju imunskih stanica i posljedično otpuštanje protupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proupalnih citokina (TH1, TH17) te je bio pristran prema protuupalnoj produkciji (TH2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne ozljede. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN 910 stanica/mm³) pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

Na slici 1. prikazan je udio bolesnika bez produljene teške limfopenije procijenjenih da će dosegnuti DGN na temelju Kaplan-Meierove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. *Recovery Baseline*, RBL) definirana je kao zadnja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja dimetilfumaratom. Procijenjeni udio bolesnika s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u u kojih se broj limfocita oporavio do DGN ($ABL \geq 0,9 \times 10^9/l$) u 12. tjednu i 24. tjednu, prikazan je u tablicama 1., 2. i 3., uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meierovog procjenitelja funkcije preživljenja izračunata je pomoću Greenwoodove formule.

Slika 1: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do ≥ 910 stanica/mm³ DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)



Tablica 1.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s blagom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=86	12. tjedan N= 12	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95 % CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Bolesnici s ABL < 910 i ≥ 800 stanica/mm³ na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 2.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerena limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s umjerenom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=124	12. tjedan N=33	24. tjedan N=17
Udio koji je dostigao DGN (95 % CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Bolesnici s ABL < 800 i ≥ 500 stanica/mm³ na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 3: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s teškom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=18	12. tjedan N=6	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95 % CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Bolesnici s ABL < 500 stanica/mm³ na RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tegomilfumarat i dimetilfumarat brzo se metaboliziraju esterazama prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju u isti aktivni metabolit, monometilfumarat, nakon peroralne primjene. Dokazana je

farmakokinetička usporedivost tegomilfumarata s dimetilfumaratom kroz analizu izloženosti monometilfumaratu (vidjeti dio 5.2), stoga se očekuje da će profili djelotvornosti biti slični. Također, priroda, uzorak i učestalost štetnih događaja prijavljenih u oba ključna ispitivanja bioekvivalencije bili su slični za tegomilfumarat i dimetilfumarat.

Klinička ispitivanja s dimetilfumaratom

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s RRMS-om (DEFINE s 1234 bolesnika i CONFIRM s 1417 bolesnika). Bolesnici s progresivnim oblikom MS-a nisu bili uključeni u navedena ispitivanja.

Djelotvornost (vidjeti tablicu 4) i sigurnost pokazani su u bolesnika s proširenom ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 bodova uključivo, koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije, ili im je 6 tjedana prije randomizacije provedeno snimanje mozga magnetskom rezonancijom koje je pokazalo barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji ocjenjuje terapijski odgovor ne zna kojoj skupini bolesnik pripada) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatirameracetat.

U ispitivanju DEFINE, bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS rezultat 2,0. Osim toga, 16% bolesnika imalo je EDSS rezultat > 3,5, a 28% ih je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini i 42 % je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti, 36 % bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezije 1,4).

U ispitivanju CONFIRM, bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodovi 2,5. Osim toga, 17% bolesnika imalo je EDSS rezultat > 3,5, a 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti, 45% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 2,4).

U usporedbi s placebom, bolesnici liječeni dimetilfumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje primarne mjere ishoda ispitivanja DEFINE, udio bolesnika s relapsom unutar 2 godine, i primarne mjere ishoda ispitivanja CONFIRM, godišnja stopa relapsa (engl. *annualized relaps rate*, ARR) nakon 2 godine.

ARR za glatirameracetat i placebo bio je 0,286 odnosno 0,401 u ispitivanju CONFIRM, što odgovara smanjenju od 29% ($p=0,013$), koje je u skladu s odobrenim informacijama o propisivanju.

Tablica 4: Kliničke mjere ishoda i mjere ishoda MR snimanja u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	placebo	dimetilfumarat 240 mg dva puta dnevno	placebo	dimetilfumarat 240 mg dva puta dnevno	glatirameracetat
Kliničke mjere ishoda^a					
Br. bolesnika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stope (95 % CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Udio u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer hazarda (95 % CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 tjedana	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#

Omjer hazarda (95 % CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 tjedna	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Omjer hazarda (95 % CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Mjere ishoda MR^b					
Br. bolesnika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novoprosirenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95 % CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)***
Omjer izgleda (95 % CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95 % CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aSve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*); ^bMR analiza je koristila MR kohortu

*P-vrijednost < 0,05; **P-vrijednost < 0,01; ***P-vrijednost < 0,0001; #nema statističke značajnosti

U otvoreni, nekontrolirani nastavak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE) uključeno je 1 736 prikladnih bolesnika s RRMS-om iz pivotalnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne sigurnosti dimetilfumarata u bolesnika s RRMS-om. Od 1 736 bolesnika prosječno je polovica njih (909, 52%) bilo liječeno 6 godina ili dulje. 501 bolesnik je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja liječen dimetilfumaratom 240 mg dvaput na dan, dok je 249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo liječenje s 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su kontinuirano primali liječenje dvaput na dan liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice bolesnika liječenih dimetilfumaratom 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika kontinuirano liječenih dvaput na dan kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM te 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) u studiji ENDORSE. U bolesnika koji su prethodno primali placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE, većina bolesnika (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno 6-mjesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da bolesnici liječeni dimetilfumaratom imaju dosljedne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blagi porast prosječnih EDSS bodova kroz cijelo ispitivanje ENDORSE. MR procjene do 6 godina, uključujući 752 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina bolesnika (otprilike 90 %) nema Gd-pozitivnih lezija. Tijekom razdoblja od 6 godina, godišnje prilagođen broj novih ili novoprosirenih T2 i novih T1 lezija ostaje nizak.

Djelotvornost u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti:

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan učinak liječenja relapsa u podskupini bolesnika s visokom aktivnošću bolesti, dok učinak u vremenu do 3 mjeseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest s visokom aktivnošću je definirana kako slijedi:

- Bolesnici s 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MR mozga (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- Bolesnici koji nisu imali odgovor na potpuno i odgovarajuće liječenje (barem godinu dana liječenja) beta-interferonom, nakon što su imali barem 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj MR ili barem 1 Gd-pozitivnu leziju, ili bolesnici s nepromijenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine (n=177 u DEFINE; n=141 u CONFIRM).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost tegomilfumarata u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena. Međutim, kako je bioekvivalencija tegomilfumarata i dimetilfumarata dokazana u odraslih, očekuje se, na temelju ovih rezultata, da će ekvimolarne doze tegomilfumarata rezultirati sličnim razinama izloženosti monometilfumaratu u adolescentnih RRMS ispitanika u dobi od 13 do 17 godina kao što je primijećeno u ovoj populaciji s dimetilfumaratom.

Sigurnost i učinkovitost dimetilfumarata u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom (interferon beta-1a) na usporednim skupinama bolesnika s RRMS-om u dobi od 10 godina do manje od 18 godina. Stotinu i pedeset bolesnika bilo je randomizirano tako da su primali dimetilfumarat (240 mg dvaput na dan, oralno) ili interferon beta-1a (30 µg intramuskularno jednom tjedno) tijekom 96 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika bez novih ili novopropuširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama u 96. tjednu. Glavna mjera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novopropuširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama mozga u 96. tjednu. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu mjeru ishoda nije bilo unaprijed planirane potvrdne hipoteze.

Udio bolesnika u ITT populaciji bez novih ili novopropuširenih T2 lezija na MR snimkama u 96. tjednu u odnosu na početni broj iznosio je 12,8 % u skupini koja je primala dimetilfumarat naspram 2,8 % u skupini koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrijednost broja novih ili novopropuširenih T2 lezija u 96. tjednu u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i dob (ITT populacija, ali bez bolesnika kojima nije provedena MR pretraga) bila je 12,4 za dimetilfumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-tjednog otvorenog ispitivanja, vjerojatnost kliničkog relapsa bila je 34 % u skupini koja je primala dimetilfumarat i 48 % u skupini koja je primala interferon beta-1a.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 godina do manje od 18 godina) koji su liječeni dimetilfumaratom kvalitativno je usporediv s onim prethodno opaženim u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja s tegomilfumaratom

Program kliničkog razvoja tvrdih kapsula tegomilfumarata sastoji se od četiri farmakokinetička ispitivanja na zdravim odraslim ispitanicima.

Početno ispitivanje omogućilo je određivanje raspona sigurnih doza tegomilfumarata, opis metabolizma u ljudi i odabir konačnog farmaceutskog oblika za sljedeća ključna ispitivanja bioekvivalentnosti.

Tri ključna ispitivanja bioekvivalentnosti provedena su u različitim uvjetima uzimanja hrane. Sva tri ispitivanja bila su sličnog dizajna i provedena su u sličnim populacijama zdravih ispitanika muškog i ženskog spola.

Peroralno primijenjeni tegomilfumarat prolazi brzu predsistemska hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni aktivni metabolit, monometilfumarat, i neaktivne metabolite.

Tegomilfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene. Stoga su sve procjene bioekvivalentnosti s tegomilfumaratom provedene s koncentracijama monometilfumarata u plazmi.

Farmakokinetička procjena procijenila je izloženost monometilfumaratu nakon peroralne primjene 348 mg tegomilfumarata i 240 mg dimetilfumarata. Ispitivanja bioekvivalentnosti s tegomilfumaratom provedena su u uvjetima natašte, uvjetima s niskim udjelom masti i niskim udjelom kalorija (što odgovara laganom obroku ili međuobroku) te u uvjetima s visokim udjelom masti i visokim udjelom kalorija. Očekuje se da će tegomilfumarat imati sličan ukupni profil djelotvornosti i sigurnosti kao dimetilfumarat.

Apsorpcija

Budući da želučanootporne tvrde kapsule tegomilfumarata sadrže minitablete koje su zaštićene želučanootpornom ovojnicom, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (općenito manje od 1 sata). Medijan T_{max} monometilfumarata nakon primjene tvrdih kapsula tegomilfumarata je 2,0 sata (raspon od 0,75 do 5,0 sati), ako se tegomilfumarat uzima natašte, i 4,67 sati (raspon od 0,67 do 9,0 sati), ako se tegomilfumarat uzima nakon obroka. Nakon jednokratne doze od 348 mg primijenjene natašte, odnosno nakon obroka, srednja vrijednost vršne koncentracije monometilfumarata (C_{max}) bila je 2846,12 ng/ml i 1443,49 ng/ml. Ukupna izloženost monometilfumaratu (tj. AUC_{0-inf}) natašte ili nakon obroka bila je 3693,05 ng/ml*h i 3086,56 ng/ml*h kod zdravih ispitanika. Općenito, C_{max} i AUC monometilfumarata povećali su se približno proporcionalno dozi u rasponu doza koji je ispitan (jednokratne doze tegomilfumarata od 174,2 mg do 348,4 mg).

Tegomilfumarat treba uzeti uz obrok, jer se time poboljšava podnošljivost obzirom na navalu crvenila ili gastrointestinalne štetne događaje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Pravidni volumen distribucije monometilfumarata nakon peroralne primjene 240 mg dimetilfumarata varira između 60 l i 90 l. Vežanje monometilfumarata na proteine ljudske plazme bilo je manje od 25 % i nije ovisilo o koncentraciji.

Biotransformacija

Tegomilfumarat se kod ljudi opsežno metabolizira esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima, prije nego uđe u sistemsku cirkulaciju. Metabolizam tegomilfumarata esterazom proizvodi monometilfumarat, aktivni metabolit, i tetraetilenglikol kao glavni neaktivni metabolit. Srednja vrijednost izloženosti tetraetilenglikolu (TTEG; mjereno prema AUC_{0-t}) umjereno premašuje srednju vrijednost izloženosti monometilfumaratu za oko 22%. Kod ljudi su monometilfumariltetraetilenglikol ester fumaratne kiseline (FA-TTEG-MMF) i fumariltetraetilenglikol (FA-TTEG) identificirani kao prolazni manji metaboliti u plazmi u redu veličine ng/ml. *In vitro* podaci dobiveni iz frakcija S9 ljudske jetre ukazuju na brzi metabolizam u fumaratnu kiselinu, tetraetilenglikol i monometilfumarat.

Nakon toga, monometilfumarat se metabolizira pomoću esteraza u ciklusu trikarboksilatne kiseline bez posredovanja citokrom P450 (CYP) sustava. Dobiveni metaboliti monometilfumarata u plazmi su fumaratna i citratna kiselina te glukoza.

Eliminacija

Monometilfumarat se uglavnom eliminira kao ugljikov dioksid u izdahnutom zraku, a samo tragovi se pronalaze u urinu. Terminalno poluvrijeme monometilfumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata u većine osoba nema cirkulirajućeg monometilfumarata.

Ne očekuje se nakupljanje matičnog lijeka ili monometilfumarata pri primjeni višestrukih doza tegomilfumarata u terapijskom režimu.

Tetraetilenglikol (TTEG) se eliminira iz plazme sa srednjom vrijednosti $\pm$ SD terminalnog poluvijeka od $1,18 \pm 0,12$ sati. Tetraetilenglikol se uglavnom eliminira urinom.

Linearnost

Izloženost monometilfumaratu povećava se na približno dozi proporcionalan način s pojedinačnim dozama tegomilfumarata u rasponu doza od 174,2 mg do 348,4 mg, što odgovara rasponu doza dimetilfumarata od 120 mg do 240 mg.

Linearnost doze s oralnim formulacijama dimetilfumarata pokazala je da se povezana izloženost monometilfumaratu povećava na približno dozi proporcionalan način s pojedinačnim i višestrukim dozama u rasponu doza od 49 mg do 980 mg.

Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

Na temelju rezultata analize varijance (ANOVA), tjelesna težina je glavna kovarijata izloženosti monometilfumaratu (prema $C_{\max}$ i AUC-u) u ispitanika s RRMS-om, ali ne utječe na mjere sigurnosti i djelotvornosti procijenjene u kliničkim ispitivanjima.

Spol i dob nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku monometilfumarata. Farmakokinetika u bolesnika starih 65 i više godina nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil monometilfumarata nakon primjene tegomilfumarata nije ispitivan. Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primjenjivanog dvaput na dan bio je procijenjen u malom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina ($n = 21$). Farmakokinetika dimetilfumarata u ovih adolescentnih bolesnika bila je sukladna onoj prethodno opaženoj u odraslih bolesnika ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, što odgovara ukupnom dnevnom AUC-u od 7,24 h.mg/l).

Budući da je bioekvivalentnost tegomilfumarata i dimetilfumarata dokazana u odraslih, na temelju ovih se rezultata očekuje da će ekvimolarne doze tegomilfumarata rezultirati sličnim razinama izloženosti monometilfumaratu u adolescenata s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina kao što je opaženo u ovoj populaciji s dimetilfumaratom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedena procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da esterase metaboliziraju tegomilfumarat i monometilfumarat, bez posredovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije jetre nije provedena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenеза

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti tegomilfumarata.

Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, kromosomska aberacija u stanicama sisavaca). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu u štakora.

Ljudski metabolit FA-TTEG-MMF bio je negativan u Amesovom testu i kombiniranom *in vivo* mikronukleusnom testu i Comet testu na štakoru.

Objavljeni podaci o ljudskom metabolitu TTEG smatrani su negativnima u nizu *in vitro* mutagenih i citogenetskih ispitivanja. Osim toga, dva mikronukleusna testa kod miševa (i.p.) i štakora (p.o.), pokazala su negativne rezultate do 5 g/kg.

Kancerogeneza

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti tegomilfumarata.

Ispitivanja kancerogenosti dimetilfumarata provedena su u razdoblju do 2 godine u miševa i štakora. Dimetilfumarat je primijenjen peroralno u dozama u od 25, 75, 200 i 400 mg/kg na dan u miševa, a pri dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg na dan u štakora.

U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 75 mg/kg na dan, odnosno pri izloženosti (AUC) ekvivalentnoj onoj koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. U štakora, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma i adenoma Leydigovih stanica testisa bila je povećana pri 100 mg/kg na dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za rizik u ljudi.

Incidencija papiloma skvamoznih stanica i karcinoma neželjezanog želuca (predželuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučene ljudske doze u miševa i ispod izloženosti preporučene ljudske doze u štakora (na temelju AUC-a). Predželudac u glodavaca nema ekvivalenta u ljudi.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti TTEG-a. Objavljeni pregled literature o etilenglikolima niske molekularne težine zaključio je da je rizik kancerogenosti od TTEG-a nizak na temelju odsutnosti neoplazmi i stvaranja tumora u ispitivanjima kronične primjene na glodavcima s etilenglikolom, odnosno dietilenglikolom.

Toksikologija

U 90-dnevnom komparativnom toksikološkom ispitivanju na štakorima s tegomilfumaratom i dimetilfumaratom, promjene u želucu (fokalno/multifokalno zadebljanje; hiperplazija ne-željezanog epitela), bubrezima (tubularna bazofilija/vakuolizacija) i gušterači (apoptoza acinarnih stanica) opažene su u životinja tretiranih tegomilfumaratom i dimetilfumaratom sa sličnom incidencijom i težinom. Svi nalazi povezani s tegomilfumaratom bili su reverzibilni na kraju 28-dnevnog razdoblja oporavka, osim apoptoze acinarnih stanica minimalne težine u gušterači ženki u skupinama s tegomilfumaratom i dimetilfumaratom. Učestalost apoptoze acinarnih stanica u gušterači na kraju oporavka bila je niža u životinja liječenih tegomilfumaratom.

28-dnevno intravensko toksikološko ispitivanje s ljudskim metabolitima FA-TTEG-MMF i FA-TTEG nije pokazalo nikakve negativne učinke pri izloženosti koja odgovara 8 – 9,7 puta C_{max} pri MRHD tegomilfumarata.

Ispitivanja s dimetilfumaratom provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8 % hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastričnom sondom. Ispitivanje kronične toksičnosti u pasa provedeno je peroralnom primjenom kapsula dimetilfumarata.

Primijećene su promjene na bubrezima nakon ponavljane peroralne primjene dimetilfumarata u miševa, štakora, pasa i majmuna. U svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu oštećenja. U štakora s doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. U pasa koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 11 mjeseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju opažena je na temelju AUC-a pri dozi 3 puta većoj od preporučene. U majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 12 mjeseci, nekroza pojedinih stanica opažena je na temelju AUC-a pri dozi 2 puta većoj od

preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su na temelju AUC-a pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferne epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su primijećeni kod otprilike preporučene doze u štakora i one 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na temelju AUC-a). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca ili duljim, predželudac miševa i štakora sastojao se od hiperplazija pločastog epitela i hiperkeratoza, upala te papiloma pločastih stanica i karcinoma. Predželudac miševa i štakora nema ekvivalenta u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti tegomilfumarata.

Peroralna primjena dimetilfumarata u mužjaka štakora od 75, 250 i 375 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja nije imala utjecaja na mušku plodnost do najviše testirane doze (najmanje 2 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Oralna primjena dimetilfumarata na ženka štakora od 25, 100 i 250 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, izazvala je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećala je broj životinja s duljim diestrusom pri najvišoj testiranoj dozi (11 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a).

Međutim, ove promjene ne utječu na plodnost ili broj začelih vijabilnih fetusa.

Dokazano je da dimetilfumarat prelazi kroz membranu placente u krv fetusa u štakora i kunića, s omjerima plazmatske koncentracije u fetusu prema majci 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu zabilježene malformacije kod bilo koje doze dimetilfumarata u štakora ili kunića. Primjena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg na dan gravidnim štakoricama tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je nuspojavama kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a i niskoj težini fetusa i usporenom okoštavanju (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri dozi 11 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a. Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posljedicama toksičnosti za majke (smanjena tjelesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 75 i 150 mg/kg na dan gravidnim ženka kunića tijekom organogeneze nije imala utjecaja na embriofetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine tjelesne težine pri dozi 7 puta većoj od preporučene i povećanom pobačaju kod doze 16 puta veće od preporučene na temelju AUC-a.

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 100 i 250 mg/kg na dan štakoricama tijekom gravidnosti i laktacije rezultirala je nižim tjelesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na temelju AUC-a. Nije bilo utjecaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna težina potomstva smatrala se posljedicom toksičnosti za majku.

Toksičnost u juvenilnih životinja

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti tegomilfumarata na juvenilnim životinjama.

Dva ispitivanja toksičnosti provedena u juvenilnih štakora svakodnevnom peroralnom primjenom dimetilfumarata od 28. do 90. – 93. dana poslije okota (što odgovara dobi od otprilike 3 ili više godina u ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubreg i predželudac slične onima ustanovljenim u odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije utjecao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost u ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg na dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na temelju ograničenih podataka za AUC u pedijatrijskih bolesnika). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima štakora učinci na reproduktivne organe i pomoćne žlijezde mužjaka nisu opaženi pri primjeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg na dan (oko 15 puta više od pretpostavljene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, u juvenilnih mužjaka štakora bili su očiti smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustoća kosti femura i lumbalnih kralježaka. Denzitometrijske promjene kostiju opažene su

također i kod juvenilnih štakora nakon peroralne primjene diroksimelfumarata, drugog estera fumaratne kiseline koji se *in vivo* metabolizira u isti aktivni metabolit monometilfumarat. NOAEL vrijednost za denzitometrijske promjene u juvenilnih štakora bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između učinaka na kosti i manje tjelesne težine, ali uloga izravnog učinka ne može se isključiti. Nalazi na kostima od ograničenog su značaja za odrasle bolesnike. Značaj za pedijatrijske bolesnike nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule (želučanootporne minitablete)

celuloza, mikrokristalična (E460i)
karmelozanatrij, umrežena (E466)
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)
hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanijev dioksid (E171)
trietilcitrat (E1505)
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1) 30% disperzija
poli(vinilni alkohol) (E1203)
makrogol
željezov oksid, žuti (E172)

Ovojnica kapsule

želatina (E428)
titanijev dioksid (E171)
brilliant blue FCF (E133)

Otisak na kapsuli (bijela tinta)

šelak
kalijev hidroksid
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

HDPE bočice

30 mjeseci.

oPA/aluminij/PVC-aluminij blisteri

2 godine.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

HDPE boce

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

oPA/aluminij/PVC-aluminij blisteri

Čuvati na temperaturi manjoj od 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boce

Bočice s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu i spremnikom sa sredstvom za sušenje (jedan spremnik za 174 mg i dva spremnika za 348 mg).

Tvrde želučanootporne kapsule od 174 mg: bočica od 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
Tvrde želučanootporne kapsule od 348 mg: bočice od 56 ili 168 (3x56) tvrdih želučanootpornih kapsula

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje.

oPA/aluminij/PVC-aluminij blisteri

Želučanootporne kapsule od 174 mg: pakiranja 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
Želučanootporne kapsule od 348 mg: pakiranja od 56 tvrdih želučanootpornih kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETE ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 174,2 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula
14 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje. Spremnik treba ostati u bočici dok se ne potroše sve kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1947/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

RIULVY 174 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**ETIKETA - BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 174,2 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula
14 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje. Spremnik treba ostati u bočici dok se ne potroše sve kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1947/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPOTREBU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 174,2 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula
14 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1947/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

RIULVY 174 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 348,4 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula
56 tvrdih želučanootpornih kapsula
168 tvrdih želučanootpornih kapsula (3x56)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje. Spremnik treba ostati u bočici dok se ne potroše sve kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPOTREBU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RIULVY 348 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**ETIKETA - BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 348,4 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula
56 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje. Spremnici trebaju ostati u bočici dok se ne primijene sve kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA - BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 348,4 mg tegomilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula
56 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi manjoj od 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1947/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

RIULVY 348 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule
tegomilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

RIULVY 174 mg tvrde želučanootporne kapsule **RIULVY 348 mg tvrde želučanootporne kapsule** tegomilfumarat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi?

1. Što je RIULVY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RIULVY
3. Kako uzimati RIULVY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RIULVY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RIULVY i za što se koristi

Što je RIULVY

RIULVY je lijek koji sadrži djelatnu tvar **tegomilfumarat**.

Za što se koristi RIULVY

RIULVY se koristi za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u bolesnika u dobi od 13 i više godina.

MS je dugotrajno stanje koje utječe na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući mozak i leđnu moždinu. Relapsno-remitirajuća MS je karakterizirana ponavljanim napadima (relapsima) simptoma živčanog sustava. Simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju teškoće pri hodanju, poremećaje ravnoteže i probleme s vidom (npr. zamućen vid ili dvoslike). Ovi simptomi mogu u potpunosti nestati jednom kad je relaps prošao, ali neki problemi mogu i ostati.

Kako RIULVY djeluje

Čini se da RIULVY djeluje zaustavljajući oštećenja mozga i leđne moždine izazvana djelovanjem obrambenog sustava tijela. To Vam također može pomoći u odgađanju budućeg pogoršanja MS-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RIULVY

Nemojte uzimati RIULVY

- **ako ste alergični na tegomilfumarat, srodne tvari (koje se nazivaju fumarati ili esteri fumaratne kiseline) ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).**
- ako se sumnja da bolujete od rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) ili ako Vam je PML potvrđen.

Upozorenja i mjere opreza

RIULVY može utjecati na broj bijelih krvnih stanica, na bubrege i jetru. Prije nego što počnete

uzimati RIULVY, liječnik će provesti pretrage krvi kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica, te će provjeriti rade li Vam bubrezi i jetra ispravno. Liječnik će Vam povremeno provoditi ove pretrage tijekom liječenja. Ako Vam se tijekom liječenja smanji broj bijelih krvnih stanica, liječnik može razmotriti dodatne pretrage ili prekinuti liječenje.

Ako mislite da Vam se MS pogoršava (npr. osjećate slabost ili promjene vida) ili ako primijetite nove simptome, odmah se obratite svom liječniku jer su to možda simptomi rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljno stanje koje može uzrokovati teški invaliditet ili smrt.

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka RIULVY ako imate:

- tešku bolest **bubrega**
- tešku bolest **jetre**
- bolest **želuca** ili **crijeva**
- ozbiljnu **infekciju** (kao što je upala pluća)

Tijekom liječenja lijekom RIULVY može doći do pojave herpes zostera. U nekim slučajevima došlo je i do ozbiljnih komplikacija. Ako sumnjate da imate bilo koji simptom herpes zostera, odmah **obavijestite liječnika.**

Rijedak ali ozbiljan poremećaj bubrega pod nazivom Fanconijev sindrom prijavljen je uz primjenu lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline, a koristi se za liječenje psorijaze (kožne bolesti). Ako primijetite da mokrite više nego uobičajeno, da ste žedniji i pijete više tekućine nego inače, ako Vam se mišići čine slabijima, ako dođe do prijeloma kosti ili samo imate bolove, obratite se liječniku što prije kako bi se to dalje ispitalo.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 13 godina jer za tu dobnu skupinu nema dostupnih podataka.

Drugi lijekovi i RIULVY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito:

- lijekove koji sadrže **estere fumaratne kiseline** (fumarate) a koriste se za liječenje psorijaze;
- **lijekove koji utječu na tjelesni imunosni sustav uključujući kemoterapiju, imunosupresive** ili druge **lijekove koji se koriste za liječenje MS-a**
- **lijekove koji utječu na bubrege**, uključujući i neke **antibiotike (koji se koriste za liječenje infekcija), "tablete za mokrenje" (diuretici), određene tablete protiv bolova** (kao što je ibuprofen i slični protuupalni lijekovi i lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta) i lijekove koji sadržavaju **litij**
- uzimanje lijeka RIULVY s nekim vrstama cjepiva (*živa cjepiva*) može uzrokovati da dobijete infekciju te ih stoga treba izbjegavati. Liječnik će Vam savjetovati smijete li primiti neke druge vrste cjepiva (*neživa cjepiva*).

RIULVY i alkohol

Konзумiranje više nego samo malih količina (više od 50 ml) jakih alkoholnih pića (s više od 30% alkohola po volumenu, npr. žestoka pića) se mora izbjegavati u roku od jednog sata nakon uzimanja lijeka RIULVY, budući da alkohol može djelovati na ovaj lijek. To može uzrokovati upalu želuca (*gastritis*), naročito u ljudi koji su već skloni gastritisu.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o učincima ovog lijeka na nerođeno dijete kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Ne uzimajte ovaj lijek ako ste trudni, osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom i ovaj Vam je lijek stvarno neophodan.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar iz lijeka RIULVY u majčino mlijeko. Liječnik će Vam savjetovati trebate li prestati dojiti ili prestati uzimati RIULVY. To uključuje razmatranje koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će RIULVY utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

RIULVY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati RIULVY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Početna doza:

Preporučena početna doza je 174 mg dva puta dnevno.

Početnu dozu uzimajte prvih 7 dana, a zatim uzimajte redovnu dozu.

Redovna doza:

Preporučena doza održavanja je 348 mg dva puta dnevno.

RIULVY je za primjenu kroz usta.

Progutajte cijelu kapsulu s vodom. Kapsulu ne smijete razdijeliti, zdrobiti, otopiti, sisati ili žvakati jer to može povećati neke nuspojave.

Uzimajte RIULVY uz obrok – time se mogu smanjiti neke vrlo česte nuspojave (navedene u dijelu 4).

Ako uzmete više lijeka RIULVY nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ako ste uzeli previše kapsula. Možda ćete doživjeti nuspojave slične onima opisanim ispod u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti RIULVY

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Možete uzeti zaboravljenu dozu ako prođe najmanje 4 sata između doza. U protivnom pričekajte do sljedeće planirane doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

PML i smanjeni broj limfocita

Učestalost pojave PML-a ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

RIULVY može smanjiti broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica). Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati Vaš rizik od infekcije, uključujući i rizik od rijetke infekcije mozga nazvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML može uzrokovati tešku onesposobljenost ili smrt. PML se razvio nakon 1 do 5 godina liječenja, stoga bi Vam liječnik trebao nastaviti pratiti bijele krvne stanice tijekom liječenja, a Vi biste trebali paziti na sve potencijalne simptome PML-a kako je opisano u nastavku. Rizik od PML-a može biti veći ako ste prethodno uzimali lijek koji

umanjuje funkcionalnost imunosnog sustava u Vašem tijelu.

Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Simptomi mogu obuhvaćati novu slabost ili pogoršanje slabosti jedne strane tijela, nespretnost, promjene vida, razmišljanja ili pamćenja, smetenost ili promjene osobnosti ili poteškoće u govoru i komunikaciji koje traju dulje od nekoliko dana.

Zato ako smatrate da Vam se pogoršavaju simptomi multiple skleroze ili ako primijetite nove simptome tijekom terapije vrlo je važno da se što prije obratite liječniku. Razgovarajte i s partnerom ili njegovateljem i obavijestite ga o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih sami možda ne biste bili svjesni.

→ **Ako Vam se pojave bilo koji od ovih simptoma, odmah se javite svom liječniku**

Teške alergijske reakcije

Učestalost teških alergijskih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

Crvenjenje lica ili tijela (*navala crvenila*) vrlo je česta nuspojava. Međutim, ako imate navalu crvenila praćenu crvenim osipom ili koprivnjačom i jave se bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika (*angioedem*)
- piskanje, otežano disanje ili nedostatak zraka (*dispneja, hipoksija*)
- omaglica ili gubitak svijesti (*hipotenzija*)

onda to može biti teška alergijska reakcija (*anafilaksija*)

→ **Prekinite uzimanje lijeka RIULVY i javite se odmah liječniku**

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- crvenjenje lica ili tijela, osjećaj topline, vrućine, žarenja ili svrbeža (*navala crvenila*)
- mekana stolica (*proljevi*)
- osjećaj mučnine (*mučnina*)
- bol u želucu ili grčevi u želucu

→ **Uzimanje lijeka uz obrok** može pomoći u smanjenju opisanih nuspojava

Tijekom uzimanja lijeka RIULVY, pojavljuju se vrlo često u nalazima mokraće tvari zvane ketoni, a koje inače prirodno nastaju u tijelu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom kako liječiti ove nuspojave. Liječnik Vam može smanjiti dozu. Ne smanjujte dozu ukoliko Vam liječnik ne kaže da je smanjite.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala sluznice crijeva (*gastroenteritis*)
- osjećaj mučnine (*povraćanje*)
- probavne tegobe (*dispepsija*)
- upala sluznice želuca (*gastritis*)
- poremećaj probavnog sustava
- osjećaj žarenja
- navala vrućine, osjećaj vrućine
- svrbež kože (*pruritus*)
- osip
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (*eritem*)
- gubitak kose (*alopecija*)

Nuspojave koje se mogu javiti u testovima krvi ili mokraće

- niska razina bijelih krvnih stanica (*limfopenija, leukopenija*) u krvi. Smanjenje razine bijelih krvnih stanica može značiti da Vaše tijelo ima manju sposobnost da se bori protiv infekcije. Ako imate ozbiljnu infekciju (kao što je upala pluća), razgovarajte odmah sa svojim liječnikom.
- proteini (*albumin*) u mokraći
- povišena razina jetrenih enzima (*ALT, AST*) u krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (*preosjetljivost*)
- smanjenje broja krvnih pločica

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- upala jetre i povišenje razine jetrenih enzima (*ALT ili AST u kombinaciji s bilirubinom*)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- herpes zoster sa simptomima kao što su mjehurići, osjećaj pečenja, svrbež ili bol kože, obično na jednoj strani gornjeg dijela tijela ili lica, te drugim simptomima kao što su vrućica i slabost u ranim stadijima infekcije, nakon čega slijede utrnulost, svrbež ili crvene mrlje popraćene jakim boli
- curenje nosa (*rinoreja*)

Djeca (u dobi od 13 i više godina) i adolescenti

Prethodno navedene nuspojave odnose se također na djecu i adolescente.

Neke nuspojave zabilježene su češće u djece i adolescenata nego u odraslih, npr. glavobolja, bol u trbuhu ili grčevi u trbuhu, povraćanje, bol u grlu, kašalj i bolne mjesečnice.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RIULVY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenoga na bočici, na blisteru i na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.

Za HDPE boce: Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje. Spremnici trebaju ostati u bočici dok se ne potroše sve kapsule.

Za HDPE bočice: Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperature uvjete čuvanja.

Za oPA/aluminij/PVC-aluminij blister: čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RIULVY sadrži

- Djelatna tvar je tegomilfumarat.
RIULVY 174 mg: jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 174,2 mg tegomilfumarata.
RIULVY 348 mg: jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 348,4 mg tegomilfumarata.

- Ostali sastojci su mikrokristalična celuloza (E461i), umrežena karmelozanatrij (E466) (sa zanemarivom količinom natrija, pogledajte dio 2), talk, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470c), talk, hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), trietilcitrat (E1505), kopolimer metakrilatna kiselina/etilakrilat (1:1), poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol, želatina (E428), titanijev dioksid (E171), brilliant plavi FCF (E133), žuti željezov oksid (E172), šelak, kalijev hidroksid, propilenglikol (E1520).

Kako izgleda lijek RIULTY i sadržaj pakiranja

HDPE boce

Tvrde želučanootporne kapsule RIULVY od 174 mg bijele su neprozirne i svjetloplave neprozirne s otisnutom oznakom „174“ i dostupne su u pakiranjima od 14 tvrdih želučanootpornih kapsula s jednim spremnikom sredstva za sušenje po bočici.

Tvrde želučanootporne kapsule RIULVY od 348 mg su svjetloplave neprozirne s otisnutom oznakom „348“ i dostupne su u pakiranjima od 56 ili 168 tvrdih želučanootpornih kapsula s dva spremnika sredstva za sušenje po bočici.

Nemojte gutati spremnike sredstva za sušenje.

oPA/aluminij/PVC-aluminij blisteri

Tvrde želučanootporne kapsule RIULVY od 174 mg bijele su neprozirne i svjetloplave neprozirne s otisnutom oznakom „174“ i dostupne su u pakiranjima od 14 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Tvrde želučanootporne kapsule RIULVY od 348 mg su svjetloplave neprozirne s otisnutom oznakom „348“ i dostupne su u pakiranjima od 56 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium

Tel: +32 (0)2 732 56 95

Bugarska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Češka Republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Tel: +420 739 232 258

Danska

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

(Švedska)

Njemačka

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE

Tel: +302109931458

Španjolska

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Tel: +34 93 475 96 00

Francuska

Neuraxpharm France

Tel: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 602 24 21

Irska

Neuraxpharm Ireland Ltd.

Tel: +353 1 428 7777

Island

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

(Svíþjóð)

Italija

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France

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

Nizozemska

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tel: +31 70 208 5211

Norveška

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

(Švedska)

Austrija

Neuraxpharm Austria GmbH

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

Poljska

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tel: +351 910 259 536

Rumunjska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Slovačka Republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.

Tel: +421 255 425 562

Finska

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +39 0736 980619

Cipar

Brain Therapeutics IKE

Tel: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Tel: +46 (0)8 30 91 41

(Ruotsi/Sverige)

Švedska

Neuraxpharm Sweden AB

Tel: +46 (0)8 30 91 41

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.