

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

174,2 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.
(174 mg tegomil-fumarát 120 mg dimetil-fumarátnak felel meg)

RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

348,4 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.
(348 mg tegomil-fumarát 240 mg dimetil-fumarátnak felel meg)

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

174 mg-os gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Világoskék és fehér gyomornedv-ellenálló kemény zselatin kapszula, 0-ás méretű, körülbelül 21 mm, a testre fehér tintával „174” van nyomtatva, halványsárga mini tablettákat tartalmaz.

348 mg-os gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Világoskék gyomornedv-ellenálló kemény zselatin kapszula, 00-ás méretű, körülbelül 24 mm, a testre fehér tintával „348” van nyomtatva, halványsárga mini tablettákat tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A RIULVY a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőttek és 13 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

A kezdő dózis naponta kétszer 174 mg. 7 nap után a dózist a naponta kétszer 348 mg-os ajánlott fenntartó dózissra kell emelni (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg kihagy egy dózist, nem szabad kétszeres dózist bevennie. A beteg csak abban az esetben veheti be a kimaradt dózist, ha a dózisok bevétele között eltelik 4 óra. Ellenkező esetben a betegnek meg kell várnia a következő dózis esedékes időpontját.

A dózis naponta kétszer 174 mg-ra történő ideiglenes csökkentése mérsékelheti a kipirulás és az emésztőrendszert érintő mellékhatások előfordulását. Az ajánlott naponta kétszer 348 mg-os fenntartó dózissra 1 hónapon belül vissza kell állni.

A tegomil-fumarátot étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik kipirulást vagy az emésztőrendszert érintő mellékhatásokat tapasztalnak, a tegomil-fumarát étkezés közben történő bevétele javíthatja a tolerálhatóságot (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A tegomil-fumaráttal végzett klinikai vizsgálatokban korlátozott volt az 55 éves vagy ennél idősebb betegek expozíciója, és a vizsgálatokba bevont 65 éves vagy ennél idősebb betegek száma nem volt elegendő annak megállapításához, hogy a fiatalabb betegektől eltérően reagálnak-e (lásd 5.2 pont). A hatóanyag hatásmechanizmusát alapul véve, elméletileg semmi sem indokolja az adagolás módosítását időseknél.

Vese- és májkárosodás

A tegomil-fumarátot nem vizsgálták vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében. A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont). A súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az adagolás felnőtteknél és 13 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél azonos. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pontok ismertetik.

A biztonságosságot és hatásosságot 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni. A kapszulát vagy annak tartalmát nem szabad összetörni, szétválasztani, feloldani, elszopogatni vagy elrágni, mivel a minitabletták gyomornedv-ellenálló bevonata védi a belet a készítmény irritáló hatásaitól.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Feltételezett vagy igazolt progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát orális alkalmazás után monometil-fumaráttá metabolizálódik (lásd 5.2 pont). A tegomil-fumaráttal kapcsolatos kockázatok várhatóan hasonlóak a dimetil-fumaráttal kapcsolatos kockázatokhoz, még akkor is, ha az alábbiakban felsorolt kockázatok mindegyikét nem figyelték meg kifejezetten a tegomil-fumarát esetében.

Vér-/laboratóriumi vizsgálatok

Veseműködés

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt betegek vesefunkciós laboratóriumi vizsgálati eredményeinek változásait észlelték (lásd 4.8 pont). Ezeknek a változásoknak a klinikai következményei nem ismertek. Javasolt vesefunkciós vizsgálatot (pl. kreatinin, vér urea nitrogén (BUN), vizeletvizsgálat) végezni a kezelés megkezdése előtt, 3 és 6 hónappal a kezelés megkezdése után, ezt követően 6–12 havonta, valamint ha klinikailag indokolt.

Májműködés

A dimetil-fumaráttal végzett kezelés gyógyszer okozta májkárosodást eredményezhet, beleértve a májenzimszint-emelkedést (a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] ≥ 3 -szorosára), valamint az összbilirubinszint-emelkedést ($\geq 2 \times \text{ULN}$) is. Ez néhány nap alatt is kialakulhat, de jelentkezhet több hét vagy hosszabb idő elteltével is. A kezelés abbahagyása után a mellékhatások elmúlását figyelték meg. A szérumtranszaminázok (-aminotranszferázok) (pl. glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], más néven alanin-aminotranszferáz [ALAT], illetve a glutamát-oxalacetát-transzamináz [GOT], más néven aszpartát-aminotranszferáz [ASAT]) szintjének és a teljes bilirubinszint felmérése javasolt a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt, ha klinikailag indokolt.

Lymphocyták

A tegomil-fumaráttal kezelt betegeknél lymphopenia alakulhat ki (lásd 4.8 pont). Közvetlenül a kezelés megkezdése előtt a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni.

Ha az eredmények szerint a lymphocytaszám a normál tartomány alatt van, akkor alaposan ki kell vizsgálni a lehetséges kiváltó okokat a kezelés megkezdése előtt. A tegomil-fumarátot nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél már a kezelés megkezdése előtt alacsony lymphocytaszámot állapítottak meg, így körütekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésekor. A tegomil-fumarát-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél, akiknél súlyos lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/\text{l}$).

A kezelés megkezdése után 3 havonta a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni.

A progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) megnövekedett kockázata miatt a lymphopeniás betegeknél fokozott éberség javasolt, az alábbiak szerint:

- A kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél több mint 6 hónapon keresztül súlyos lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám $<0,5 \times 10^9/\text{l}$).
- Azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám több mint 6 hónapon keresztül mérsékelt csökkenést mutat (eléri vagy meghaladja a $0,5 \times 10^9/\text{l}$ értéket, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/\text{l}$), a kezelés előny/kockázat egyensúlyát újra kell értékelni.
- Azoknál a betegeknél, akiknél a lymphocytaszám alacsonyabb az intézményi laboratóriumi referenciatartomány által meghatározott normálérték alsó határánál (lower limit of normal, LLN), az abszolút lymphocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt. Mérlegelni kell azokat a tényezőket, amelyek a PML kockázatát az egyes betegeknél tovább növelhetik (lásd alább a PML-re vonatkozó alfejezetet).

A lymphocytaszámot annak helyreállásáig nyomon kell követni (lásd 5.1 pont). A lymphocytaszám helyreállása esetén, alternatív kezelési lehetőségek hiányában, a kezelés megszakítását követően a tegomil-fumarát alkalmazásának esetleges újraindításáról a klinikai állapot alapján kell döntést hozni.

Mágneses rezonanciás képalkotás (MR-vizsgálat)

A kezelés megkezdése előtt kiindulási (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-felvételnek kell rendelkezésre állnia referenciaként. A további MR-felvételek szükségességét a nemzeti és intézményi ajánlások alapján kell megfontolni. Az MR-vizsgálat elvégzése megfontolható a PML megnövekedett kockázatának kitett betegeknél, állapotuk fokozott figyelemmel történő megfigyelésének részeként. A PML klinikai gyanúja esetén, diagnosztikai célból, azonnal MR-vizsgálatot kell végezni.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

Dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél PML-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PML opportunistafertőzés, amelyet a John–Cunningham-vírus (JCV) okoz, és amely halálos kimenetelű lehet, vagy súlyos egészségkárosodást okozhat.

PML-esetek fordultak elő dimetil-fumarát és egyéb fumaráttartalmú gyógyszerek alkalmazásakor, lymphopenia fennállása esetén (LLN-nél alacsonyabb lymphocytaszám). Úgy tűnik, hogy a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos lymphopenia növeli a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő PML kockázatát, azonban a kockázat nem zárható ki az enyhe lymphopeniát mutató betegeknél sem.

Lymphopenia fennállása esetén a PML megnövekedett kockázatához hozzájáruló további tényezők a következők lehetnek:

- A tegomil-fumarát-terápia időtartama. A PML-esetek körülbelül 1–5 év kezelés után fordultak elő, habár a kezelés időtartamával való pontos összefüggés nem ismert.
- Az immunvédekezésben fontos szerepet játszó CD4+ és különösen a CD8+ T-lymphocytasejtek számának nagymértékű csökkenése (lásd 4.8 pont.).
- Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápia (lásd alább).

Az orvosoknak értékelést kell végezniük a betegeiknél annak meghatározására, hogy a tünetek neurológiai rendellenességet jeleznek-e, és ha igen, akkor azok az SM jellemző tünetei vagy esetleg PML-re utalnak.

A PML-re utaló első jel vagy tünet megjelenésekor a tegomil-fumarát-kezelést fel kell függeszteni és el kell végezni a megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat, beleértve a JCV DNS kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR) módszerével történő kimutatását is a cerebrospinális folyadékban. A PML tünetei hasonlóak lehetnek az SM kiújulásához. A PML-lel járó jellegzetes tünetek sokfélék, napok vagy hetek alatt súlyosbodnak, kialakulhat többek között a test egyoldali, progresszív gyengesége vagy a végtagok ügyetlensége, látászavar, valamint zavartsághoz és személyiségváltozásokhoz vezető, a gondolkodásban, az emlékezőképességben és a tájékozódásban bekövetkező változások. Az orvosoknak különösen figyelniük kell a PML-re utaló olyan tünetekre, amelyeket a beteg nem biztos, hogy észrevesz. A betegeknél azt is javasolni kell, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozójukat a kezelésükről, mivel ők észrevehetnek olyan tüneteket is, amelyeket a beteg nem.

PML csak JCV-fertőzés esetén alakulhat ki. Figyelembe kell venni, hogy a dimetil-fumarát-kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták a lymphopenia anti-JCV antitestvizsgálat eredményeire gyakorolt hatását. Azt is meg kell jegyezni, hogy egy negatív anti-JCV antitestvizsgálati eredmény (normál lymphocytaszám mellett) nem zárja ki egy későbbi JCV-fertőzés lehetőségét.

Ha a betegnél PML alakul ki, a tegomil-fumarát-kezelést végleg le kell állítani.

Korábbi kezelés immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápiával

Nem végeztek vizsgálatokat a tegomil-fumarát hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a betegek más betegségmódosító kezeléssel történő átállítása során. Lehetséges, hogy a tegomil-fumaráttal kezelt betegeknél a korábbi immunszuppresszív kezelés hozzájárul a PML kialakulásához.

PML-esetek fordultak elő olyan betegeknél, akiket korábban natalizumabbal kezeltek, amely gyógyszerrel a PML kockázata bizonyított. Az orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy azoknál a PML-esetknél, amelyek a natalizumab közelmúltbeli leállítása után alakultak ki, lymphopenia nem feltétlenül állt fenn.

Továbbá, a dimetil-fumarát-kezeléssel összefüggő, igazolt PML-esetek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik korábban immunmoduláló kezelést kaptak.

Amikor a betegeket más betegségmódosító kezeléstről tegomil-fumarátra állítják át, figyelembe kell venni a másik kezelésben alkalmazott gyógyszer felezési idejét és hatásmechanizmusát. Ezzel elkerülhető az additív immunrendszeri hatás, és egyúttal csökkenthető az SM reaktiválódásának kockázata. A tegomil-fumarát-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeres időközönként teljes vérvizsgálatot javasolt végezni (lásd fent a Vér-/laboratóriumi vizsgálatok pontot).

Súlyos vese- vagy májkárosodás

A tegomil-fumarátot nem vizsgálták súlyos vese- vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Ezért ezeknél a betegeknél óvatosan kell megfontolni a kezelést (lásd 4.2 pont).

Súlyos aktív emésztőrendszeri betegség

A tegomil-fumarátot nem vizsgálták súlyos aktív emésztőrendszeri betegségben szenvedő betegeknél. Ezért ezeknél a betegeknél óvatosan kell eljárni.

Kipirulás

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 34%-ánál jelentkezett kipirulás. A kipirulás az azt tapasztaló betegek többségénél enyhe vagy közepes súlyosságú volt. Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő kipirulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Azoknál a betegeknél, akiknél a kipirulás nem tolerálható, hasznos lehet 75 mg, gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavval történő, rövid ideig tartó kezelés (lásd 4.5 pont). Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a kipirulás előfordulása és súlyossága az acetilszalicilsav adagolási időszakában alacsonyabb volt.

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt 2560 betegből 3 betegnél jelentkezett súlyos kipirulásos tünet, amelyeket valószínűleg túlérzékenység vagy anaphylactoid reakció okozott. Ezek a mellékhatások nem voltak életet veszélyeztetők, azonban kórházi kezelést igényeltek. A készítményt felíró orvosoknak és a betegeknél tudniuk kell, hogy súlyos kipirulásos reakciók esetében ilyen lehetőség is bekövetkezhet (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont).

Anaphylaxiás reakciók

A forgalomba hozatalt követően a dimetil-fumarát alkalmazása után jelentkező anaphylaxia/anaphylactoid reakció eseteiről számoltak be. Tünetei közé tartozhatnak a dyspnoe, a hypoxia, a hypotensio, az angiooedema, a bőrkiütés vagy az urticaria. A dimetil-fumarát által indukált anaphylaxia mechanizmusa nem ismert.

Ezek a reakciók általában az első dózis után jelentkeznek, de a kezelés során bármikor előfordulhatnak, és súlyosak, illetve életveszélyesek lehetnek. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy hagyják abba a tegomil-fumarát alkalmazását, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha anaphylaxiára jellemző jeleket vagy tüneteket tapasztalnak. A kezelést nem szabad újraindítani (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

III. fázisú, placebokontrollos dimetil-fumarát-vizsgálatokban hasonló gyakorisággal fordult elő fertőzés (60%, ill. 58%) és súlyos fertőzés (2%, ill. 2%) a dimetil-fumaráttal, illetve a placebóval kezelt betegeknél.

Ugyanakkor, tekintettel a tegomil-fumarát immunmoduláló tulajdonságaira (lásd 5.1 pont), ha egy betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, meg kell fontolni a tegomil-fumarát felfüggesztését, valamint a kezelés újraindítása előtt meg kell ismételni az előny/kockázat értékelését. A tegomil-fumaráttal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fertőzőes tüneteikről számoljanak be egy orvosnak. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek nem kezdhetik meg a tegomil-fumarát-kezelést addig, amíg a fertőzés(ek) el nem múlt(ak).

A súlyos fertőzések gyakorisága nem volt nagyobb azoknál a betegeknél, akiknek a lymphocytaszáma $< 0,8 \times 10^9/l$ vagy $< 0,5 \times 10^9/l$ (lásd 4.8 pont). Ha a kezelést közepesen súlyos vagy súlyos fokú, tartósan fennálló lymphopenia fennállása esetén is folytatják, nem lehet kizárni az opportunist fertőzések kockázatát, beleértve a PML-t is (lásd 4.4 pont, PML-ről szóló alpont).

Herpes zoster-fertőzések

Herpes zoster esetek fordultak elő dimetil-fumarát-kezelés mellett. Az esetek többsége nem volt súlyos, azonban jelentettek súlyos eseteket is, köztük disszeminált herpes zostert, szemészeti vagy fülészeti tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést (Ramsay Hunt-szindróma), neurológiai tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést, herpes zoster-meningoencephalitist és herpes zoster-meningomyelitist. Ezek az események a kezelés során bármikor jelentkezhetnek. A dimetil-fumarátot szedő betegeknél monitorozni kell a herpes zoster jeleit és tüneteit, különösen, ha egyidejűleg lymphocytopeniáról is beszámolnak. Herpes zoster kialakulása esetén megfelelő herpes zoster elleni kezelést kell alkalmazni. Súlyos fertőzőes betegeknél mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

A kezelés elkezdése

A kezelést a kipirulás és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulásának csökkentése érdekében fokozatosan kell bevezetni (lásd 4.2 pont).

Fanconi-szindróma

Fanconi-szindróma eseteiről számoltak be egy olyan gyógyszer alkalmazása esetén, amely dimetil-fumarátot tartalmaz egyéb fumsav-észterekkel kombinációban. A vesekárosodás és az osteomalacia megelőzése érdekében fontos a Fanconi-szindróma korai diagnózisa és a tegomil-fumarát-kezelés leállítás, mivel a szindróma rendszerint visszafordítható. A legfontosabb jelek a következők: proteinuria, glucosuria (normál vérglükózszint mellett), hyperaminoaciduria és phosphaturia (esetleg hypophosphataemia mellett). Az állapot súlyosbodását olyan tünetek jelezhetik, mint a polyuria, polydipsia és a proximális izmok gyengesége. Ritkán nem lokalizált csontfájdalommal járó hypophosphataemiás osteomalacia, a szérum emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje és fáradásos csonttörés fordulhat elő.

Lényeges, hogy a Fanconi-szindróma emelkedett kreatininszint és alacsony glomerulusfiltrációs ráta nélkül is előfordulhat. Nem egyértelmű tünetek esetén mérlegelni kell a Fanconi-szindróma lehetőségét és el kell végezni a megfelelő vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil minőségileg hasonló a gyermek és serdülő betegeknél és a felnőtteknél, ezért a figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. A biztonságossági profil mennyiségi különbségeit lásd a 4.8 pontban.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunszuppresszív vagy kortikoszteroid-terápiák

A tegomil-fumarátot nem vizsgálták antineoplasztikus vagy immunszuppresszív kezelésekkel kombináltan, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás során. A sclerosis multiplexszel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a relapszusok intravénás kortikoszteroidokkal történő rövid távú párhuzamos kezelése nem társult a fertőzések előfordulásának klinikailag releváns emelkedésével.

Védőoltások

A nemzeti védőoltási rendben meghatározott, élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása a tegomil-fumarát-kezelés alatt megfontolható. Egy klinikai vizsgálatban, amelyet összesen 71, relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő beteggel végeztek, a legalább 6 hónapon át naponta kétszer 240 mg dimetil-fumarátot kapó (n = 38) vagy a legalább 3 hónapon át nem pegilált interferon-kezelésben részesülő (n = 33) betegek hasonló immunválaszt adtak (melynek meghatározása: az oltás előtti titerhez képest ≥ 2 -szeres titeremelkedés az oltás után) a tetanus toxoidra (emlékeztető antigén) és egy konjugált meningococcus C poliszacharid vakcinára (neoantigén), míg egy nem konjugált pneumococcus 23- valens poliszacharid vakcina (T-sejt függő antigén) különféle szerotípusaira adott immunválasz mindkét kezelési csoportban változó volt. A három vakcinára adott, legalább 4-szeres antitest-titer emelkedésként meghatározott pozitív immunválaszt mindkét kezelési csoportban kevesebb vizsgálati alanynál sikerült elérni. A tetanus toxoidra és a 3-as szerotípusú pneumococcus poliszacharidra adott válaszból kismértékű számszerű különbségeket figyeltek meg a nem pegilált interferon javára.

Tegomil-fumarátot szedő betegeknél az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az élő kórokozókat tartalmazó vakcinák esetében fokozott lehet a klinikai fertőzés kockázata, ezért ilyen védőoltás nem adható tegomil-fumaráttal kezelt betegeknek, kivéve, ha kivételes esetekben úgy ítélik meg, hogy ez a potenciális kockázat ellensúlyozza az oltás elmaradásának az egyénre gyakorolt kockázatát.

Egyéb fumársav-származékok

A kezelés során kerülni kell más fumársav-származékok egyidejű (topikális vagy szisztémás, pl. dimetil-fumarát) alkalmazását.

Emberekben az észterázok nagy arányban metabolizálják a dimetil-fumarátot, mielőtt az elérné a szisztémás keringést, és további metabolizáció zajlik le a trikarboxilsav-cikluson keresztül, de ebben nem játszik szerepet a citokróm P450 (CYP) rendszer. *In vitro* CYP-inhibíciós és -indukciós vizsgálatokban, p-glikoprotein vizsgálatban vagy a dimetil-fumarát és a monometil-fumarát (a tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát elsődleges metabolitja) fehérjekötődésére irányuló vizsgálatokban gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó lehetséges kockázatokat nem azonosítottak.

Más hatóanyagok hatása a dimetil-fumarátra

Sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél gyakran használt gyógyszereket, intramuszkulárisan beadott interferon béta-1a-t és glatiramer-acetátot klinikailag tesztelték a dimetil-fumaráttal adott lehetséges kölcsönhatások tekintetében, és ezek nem módosították a dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó bizonyíték arra utal, hogy a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő kipurulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját nem befolyásolta, amikor az önkéntesek 4 napon, illetve 4 héten keresztül adagolva 325 mg (vagy ezzel egyenértékű) gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavat kaptak 30 perccel a dimetil-fumarát beadása előtt. Relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell az acetilszalicilsav-kezelés lehetséges kockázatait a tegomil-fumaráttal történő együttes alkalmazást megelőzően. Az acetilszalicilsav tartós (> 4 hetes) folyamatos alkalmazását nem vizsgálták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A nefrotoxikus gyógyszerekkel (például aminoglikozidokkal, diuretikumokkal, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy lítiummal) folytatott egyidejű kezelés megnövelheti a vesében jelentkező mellékhatások (pl. proteinuria, lásd 4.8 pont) kialakulásának lehetőségét a tegomil-fumarátot szedő betegeknél (lásd 4.4 pont: Vér-/laboratóriumi vizsgálatok).

A mértéktartó alkoholfogyasztás nem befolyásolta a dimetil-fumarát-expozíciót, és nem növelte a mellékhatások számát. Erős, 30 térfogatszázalékot meghaladó mennyiségű alkoholtartalmú italok nagy

mennyiségben történő fogyasztása a dimetil-fumarát bevitelét követő egy órán belül kerülendő, mivel az alkohol az emésztőrendszeri mellékhatások gyakoriságának fokozódásához vezethet.

A dimetil-fumarát hatása más hatóanyagokra

Bár nem vizsgálták tegomil-fumaráttal, *in vitro* CYP-indukciós vizsgálatokban nem mutattak ki kölcsönhatást a dimetil-fumarát és a szájon át alkalmazható fogamzásgátlók között. Egy *in vivo* vizsgálatban a dimetil-fumarát egy kombinált, szájon át alkalmazható fogamzásgátlóval (norgesztimát és etinilösztadiol) történő együttes alkalmazása nem mutatott lényeges változást a szájon át alkalmazható fogamzásgátló expozícióban. Más progesztogéneket tartalmazó, szájon át alkalmazható fogamzásgátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat, azonban nem várható, hogy a tegomil-fumarát befolyásolná ezek expozícióját.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat dimetil-fumaráttal csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tegomil-fumarát terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Terhes nőkről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre egy másik anyagról, a dimetil-fumarátról (300–1000 terhesség kimenetelének eredménye), amelyek egy terhességi nyilvántartásból és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származnak. A dimetil-fumarát terhességi nyilvántartásában 289 terhesség kimenetelének prospektívan gyűjtött adatait dokumentálták olyan SM-es betegeknél, akik dimetil-fumarátot szedtek. A dimetil-fumarát-expozíció medián időtartama 4,6 gesztációs hét volt, a hatodik gesztációs hét után korlátozott expozíció mellett (44 terhesség kimenetele). Ilyen korai terhességben a dimetil-fumarát-expozíció nem igazolt malformatív vagy föto/neonatalis toxicitást az általános populációhoz képest. A hosszabb ideig tartó dimetil-fumarát-expozíció, vagy a terhesség későbbi szakaszaiban történő expozíció kockázata nem ismert.

Az állatokkal végzett vizsgálatok dimetil-fumaráttal reprodukív toxicitást jeleztek (lásd 5.3 pont). A tegomil-fumarát alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt. A tegomil-fumarátot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha egyértelműen szükség van rá, és a lehetséges előnyök felülmúlják a magzatra gyakorolt hatás lehetséges kockázatát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tegomil-fumarát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülöttekre/csecsemőkre vonatkozóan a kockázatot nem lehet kizárni. A tegomil-fumarát alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a tegomil-fumarát milyen hatással van a humán termékenységre. Egy másik anyaggal, a dimetil-fumaráttal végzett preklinikai vizsgálatokból származó adatok nem utalnak a fertilitás csökkenésének emelkedett kockázatára (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tegomil-fumarát nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Oralis alkalmazás esetén a tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát gyorsan metabolizálódik monometil-fumarátra, mielőtt eljutna a szisztémás keringésbe. A metabolizmust követően a mellékhatások hasonlóak.

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a kipirulás (35%) és az emésztőrendszeri események (vagyis a hasmenés [14%], a hányinger [12%], a hasi fájdalom [10%], a felhasi fájdalom [10%]) voltak. Úgy tűnik, a kipirulás és az emésztőrendszeri események a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakulnak ki, és a kipirulás és az emésztőrendszeri események a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan jelentkezhetnek a dimetil-fumaráttal történő kezelés folyamán is. A leggyakoribb abbahagyáshoz vezető mellékhatások (incidencia > 1%), melyekről beszámoltak dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél, a kipirulás (3%) és az emésztőrendszeri események (4%) voltak.

Placebokontrollos és a nem kontrollos klinikai vizsgálatokban összesen 2513 beteg kapott dimetil-fumarátot legfeljebb 12 évig, az összesített expozíció pedig 11 318 személyévet tett ki. Összesen 1169 beteg részesült legalább 5 éves dimetil-fumarát-kezelésben, és 426 beteg kapott legalább 10 éves dimetil-fumarát-kezelést. A nem kontrollos klinikai vizsgálatokból nyert tapasztalatok egyeznek a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban szerzett ismeretekkel.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokból és spontán jelentésekből származó mellékhatásokat az alábbi táblázat mutatja be.

A mellékhatások a MedDRA rendszerben alkalmazott kifejezésekkel, a MedDRA szervrendszeri besorolás szerint kerülnek bemutatásra. Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő kategóriák szerint kerül besorolásra:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyomor- és bélhurut	Gyakori
	Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)	Nem ismert
	Herpes zoster	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphopenia	Gyakori
	Leukopenia	Gyakori
	Thrombocytopenia	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
	Anaphylaxia	Nem ismert
	Dyspnoe	Nem ismert
	Hypoxia	Nem ismert
	Hypotensio	Nem ismert
	Angiooedema	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Égő érzés	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	Nagyon gyakori
	Hőhullám	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Rhinorrhoea	Nem ismert

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Gyomortáji fájdalom	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hányás	Gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
	Gastritis	Gyakori
	Emésztőrendszeri rendellenesség	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-oxálacetáttranszamináz-szint, más néven aszpartát-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Emelkedett glutamát-piruváttranszamináz-szint, más néven alanin-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Gyógyszer okozta májkárosodás	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrviszketés	Gyakori
	Börkiütés	Gyakori
	Erythema	Gyakori
	Alopecia	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Forróság érzése	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Ketonok a vizeletben	Nagyon gyakori
	Albumin jelenléte a vizeletben	Gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám	Gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Kipirulás

A placebokontrollos vizsgálatokban a kipirulás előfordulása (34% versus 4%) és a hőhullám előfordulása

(7% versus 2%) rendre nőtt a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a placebohoz képest. A kipirulás általában kipirulásként vagy hőhullámként van meghatározva, de más események is beletartozhatnak (pl. melegségérzés, pirosság, viszketés és égő érzés). Úgy tűnik, a kipirulás a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakul ki, és a kipirulás a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan jelentkezhet a dimetil-fumaráttal történő kezelés folyamán. A kipirulás a betegek többségénél enyhe vagy közepes súlyossággal jelentkezett. Összességében a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 3%-a hagyta abba a gyógyszer szedését a kipirulás miatt. A generalizált erythemával, bőrkiütéssel és/vagy bőrviszketéssel jellemezhető súlyos kipirulás gyakorisága kevesebb mint 1% volt a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Emésztőrendszer

Az emésztőrendszeri események gyakorisága (pl. hasmenés [14% a 10%-kal szemben], hányinger [12% a 9%-kal szemben], gyomortáji fájdalom [10% a 6%-kal szemben], hasi fájdalom [9% a 4%-kal szemben], hányás [8% a 5%-kal szemben] és dyspepsia [5% a 3%-kal szemben]) megemelkedett a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a placebót kapó betegekhez viszonyítva. Úgy tűnik, az emésztőrendszeri mellékhatások a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakulnak ki, és az emésztőrendszeri események a tünetet tapasztaló betegeknél időszakosan továbbra is jelentkezhetnek a dimetil-fumaráttal történő kezelés folyamán. Az emésztőrendszeri események az azokat tapasztaló betegek többségénél enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A dimetil-fumaráttal kezelt betegek négy százaléka (4%) hagyta abba a gyógyszer szedését az emésztőrendszeri események

miatt. Súlyos emésztőrendszeri mellékhatások, beleértve a gastroenteritist és a gastritist, a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 1%-ánál fordultak elő (lásd 4.2 pont).

Májműködés

Placebokontrollos vizsgálatok adatai alapján azon betegek többségénél, akiknél megemelkedett a hepatikus transzaminázok szintje, az értékek alacsonyabbak voltak a normálérték felső határának (ULN) háromszorosánál. Elsősorban a kezelés első 6 hónapjában volt megfigyelhető, hogy a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél megnövekedett a hepatikus transzaminázok szintje emelkedésének gyakorisága a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva. A glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) értékeinek $\geq 3 \times$ ULN mértékű emelkedését a placebót kapó betegek 5%-ánál és 2%-ánál, illetve a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 6%-ánál és 2%-ánál észlelték. A készítmény szedésének a megemelkedett hepatikus transzaminázok miatti abbahagyása $< 1\%$ volt, és hasonló mértékű volt a dimetil-fumaráttal vagy a placebóval kezelt betegeknél. A transzaminázértékek $\geq 3 \times$ ULN mértékű emelkedését az összbilirubinszint $> 2 \times$ ULN mértékű emelkedésével egyidejűleg placebokontrollos vizsgálatokban nem figyelték meg.

A forgalomba hoztalt követő időszakban a dimetil-fumarát alkalmazását követően beszámoltak a májenzimszintek emelkedéséről, valamint gyógyszer okozta májkárosodás eseteiről (a transzaminázértékek $\geq 3 \times$ ULN mértékű emelkedése az összbilirubinszint $> 2 \times$ ULN mértékű emelkedésével egyidejűleg), amelyek a kezelés leállítására rendeződtek.

Lymphopenia

A placebokontrollos vizsgálatokban a legtöbb beteg ($> 98\%$) lymphocytáértéke normális volt a kezelés megkezdése előtt. A dimetil-fumaráttal történő kezelés alatt az első év során csökkent az átlagos lymphocytaszám, ami ezt követően stabilizálódott. A lymphocytaszámok átlagosan hozzávetőleg 30%-kal csökkentek a kiindulási értékekhez képest. Az átlagos és medián lymphocytaszám a normál határokon belül maradt. $0,5 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot figyeltek meg a placebóval kezelt betegek $< 1\%$ -a és a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 6%-a esetében. $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot figyeltek meg 1 dimetil-fumaráttal kezelt betegnél, viszont nem volt ilyen eredmény egyetlen placebóval kezelt betegnél sem.

Klinikai vizsgálatokban (kontrollos és nem kontrollos vizsgálatokban egyaránt) a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 41%-a volt lymphopeniás (amelyet ezekben a vizsgálatokban $0,91 \times 10^9/l$ alatti lymphocytaszámban határoztak meg). Enyhe lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,8 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,91 \times 10^9/l$) a betegek 28%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, közepesen súlyos lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,5 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/l$) a betegek 11%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, súlyos lymphopeniát (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$) pedig a betegek 2%-ánál figyeltek meg. A súlyos lymphopeniában szenvedő betegek csoportjában a lymphocytaszám többnyire $< 0,5 \times 10^9/l$ maradt a kezelés folytatása során is.

Továbbá, egy nem kontrollos, prospektív, forgalomba hoztalt követő vizsgálatban a dimetil-fumarát-kezelés 48. hetében ($n = 185$) a CD4+ T-lymphocytasejtek számának csökkenése a betegek 37%-ánál mérsékelt (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,4 \times 10^9/l$, de eléri vagy meghaladja a $0,2 \times 10^9/l$ értéket), a betegek 6%-ánál pedig súlyos (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,2 \times 10^9/l$) mértékű volt, míg a CD8+ T-lymphocytasejtek száma gyakrabban volt csökkent mértékű, a betegek legfeljebb 59%-ánál $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb, legfeljebb 25%-uknál pedig $0,1 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb volt a sejtszám. Kontrollos és nem kontrollos klinikai vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a dimetil-fumarát-kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám a normálérték alsó határánál (LLN) alacsonyabb volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre (lásd 5.1 pont).

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)

Progresszív multifocalis leukoencephalopathiát (PML) okozó, John–Cunningham-vírus (JCV) okozta fertőzések eseteiről számoltak be a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.4 pont). A PML halálos kimenetelű lehet vagy súlyos egészségkárosodást okozhat. Az egyik klinikai vizsgálatban egy dimetil-fumarátot szedő, tartósan fennálló, súlyos lymphopeniában (a lymphocytaszám túlnyomórészt $0,5 \times 10^9/l$ alatt volt 3,5 éven keresztül) szenvedő betegnél halálos kimenetelű PML alakult ki. A forgalomba hozatalt követően közepesen súlyos és enyhe lymphopenia mellett is előfordult PLM ($> 0,5 \times 10^9/l$ és $< LLN$ közötti lymphocytaszám, a helyi laboratóriumi referenciatartomány szerint).

Számos PML-esetben a T-sejt-alcsoportok meghatározásával a PML diagnosztizálásakor, a CD8+ T-sejtek száma $0,1 \times 10^9/l$ alá csökkent, míg a CD4+ T-sejtek számának csökkenése változó volt (tartomány: $< 0,05$ – $0,5 \times 10^9/l$), és erősebb összefüggést mutatott a lymphopenia általános súlyosságával (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$ és $< LLN$ között). Következésképpen, ezeknél a betegeknél a CD4+/CD8+ arány magasabb volt.

Úgy tűnik, hogy a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos lymphopenia növeli a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő PML kockázatát, azonban a PML előfordult enyhe lymphopeniát mutató betegeknél is. Továbbá, a forgalomba hozatalt követően jelentett PML-esetek többsége > 50 éves betegeknél fordult elő.

Herpes zoster-fertőzések

A dimetil-fumarát alkalmazásakor herpes zoster-fertőzésekről számoltak be. Egy folyamatban lévő kiterjesztett vizsgálatban, amelyben 1736 SM-ben szenvedő beteget kezeltek dimetil-fumaráttal, a betegek körülbelül 5%-a tapasztalt egy vagy több herpes zoster-eseményt, amelyeknek 42%-a volt enyhe, 55%-a volt közepesen súlyos és 3%-a volt súlyos fokú. Az első dimetil-fumarát-dózis beadásától a kialakulásig eltelt idő körülbelül 3 hónap és 10 év között változott. Négy betegnél fordultak elő súlyos események, amelyek mindegyike megszűnt. A legtöbb alanynál, beleértve azokat is, akik súlyos herpes zoster-fertőzést tapasztaltak, a lymphocytaszám a normálérték alsó határa felett volt. Azon betegek döntő többségénél, akiknél a lymphocytaszám az LLN-érték alatt volt, a lymphopeniát közepesen súlyos vagy súlyos fokúnak értékelték. A forgalomba hozatalt követően tapasztalt herpes zoster-fertőzéses esetek többsége nem volt súlyos és kezelés hatására elmúlt. A forgalomba hozatalt követően a herpes zoster- fertőzésben szenvedő betegek abszolút lymphocytaszámáról (absolute lymphocyte count, ALC) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A jelentett esetekben azonban a betegeknél közepesen súlyos (lymphocytaszám $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) vagy súlyos (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) lymphopenia állt fenn (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi eltérések

A placebokontrollos vizsgálatokban a vizeletben levő ketonok (1+ vagy magasabb) mennyisége magasabb volt a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél (45%), mint a placebóval kezelt betegeknél (10%). Ezekben a klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen klinikai következményeket.

Az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szintje csökkent (a középérték százalékos csökkenése a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a kezelés megkezdésétől a 2. évig 25% a 15%-kal szemben), valamint a mellékpajzsmirigy-hormon (PTH) mennyisége megnövekedett (a középérték százalékos növekedése a kiindulástól a 2. évig 29% a 15%-kal szemben) a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a placebóval kezeltettséghez viszonyítva. Mindkét paraméter átlagértékei a normál tartományon belül maradtak.

Az átlagos eosinophilszám átmeneti emelkedését figyelték meg a kezelés első 2 hónapjában.

Gyermekek és serdülők

Egy 96 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban RRSB-ben szenvedő gyermekeket és serdülőket (7 beteg volt 10–< 13 éves, 71 beteg pedig 13–< 18 éves) kezeltek 120 mg-os dózissal naponta kétszer 7 napon át, majd a kezelés fennmaradó részében 240 mg-os dózissal naponta kétszer. A gyermekek és serdülők biztonságossági profilja hasonlóknak tűnt a felnőtt betegeknek korábban megfigyelthez.

A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálat elrendezése eltért a felnőtteken végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatoktól. Ezért nem zárható ki, hogy a klinikai vizsgálat elrendezése hozzájárul a mellékhatások számszerű különbségéhez a gyermek- és felnőttpopuláció között.

A következő nemkívánatos eseményeket gyakrabban jelentették ($\geq 10\%$) a gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél:

- Fejfájást a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 28%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 36%-ával.
- Emésztőrendszeri betegségeket és tüneteket a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 74%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 31%-ával. Ezeknél a betegeknek a dimetil-fumarát alkalmazásakor a leggyakrabban hasi fájdalomról és hányásról számoltak be.
- Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségeket és tüneteket a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 32%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 11%-ával. Ezeknél a betegeknek a dimetil-fumarát alkalmazásakor a leggyakrabban oropharyngealis fájdalomról és köhögésről számoltak be.
- Dysmenorrhoeát a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 17%-ánál jelentettek, szemben a béta-1a interferonnal kezelt betegek 7%-ával.

Egy kisméretű, 24 hetes, nyílt, nem kontrollos vizsgálatban, amelyet RRMS-ben szenvedő, 13–<18 éves gyermekek körében végeztek (120 mg naponta kétszer 7 napon keresztül, majd napi kétszer 240 mg a kezelés hátralévő részében; biztonságossági populáció, n=22), és egy ezt követő 96 hetes kiterjesztett vizsgálatban (240 mg naponta kétszer; biztonságossági populáció, n=20) a biztonságossági profil hasonlóknak tűnt a felnőtt betegeknek megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A jelentett túlادagolási esetekben a leírt tünetek összhangban voltak a gyógyszer ismert mellékhatás-profiljával. Nincs olyan ismert terápiás beavatkozás, amely felgyorsítja a dimetil-fumarát eliminációját, és nincs ismert antidotuma. Amennyiben klinikailag indokolt, túlادagolás esetén tüneti szupportív kezelés indítása javallott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, egyéb immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AX10

Hatásmechanizmus

Még nem sikerült teljesen felderíteni, hogy a tegomil-fumarát milyen mechanizmusokkal fejti ki terápiás hatását sclerosis multiplexben. A tegomil-fumarát fő aktív metabolitján, a monometil-fumaráton keresztül fejti ki hatását. A preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a monometil-fumarát farmakodinámiás válaszreakciói elsősorban az eritroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű faktor 2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)) transzkripció útján aktivációja révén közvetítődnek. Kimutatták, hogy a dimetil-fumarát a betegeknél up-regulálja az Nrf2-függő antioxidáns géneket (pl. NAD(P)H dehidrogenáz, kinon 1; [NQO1]).

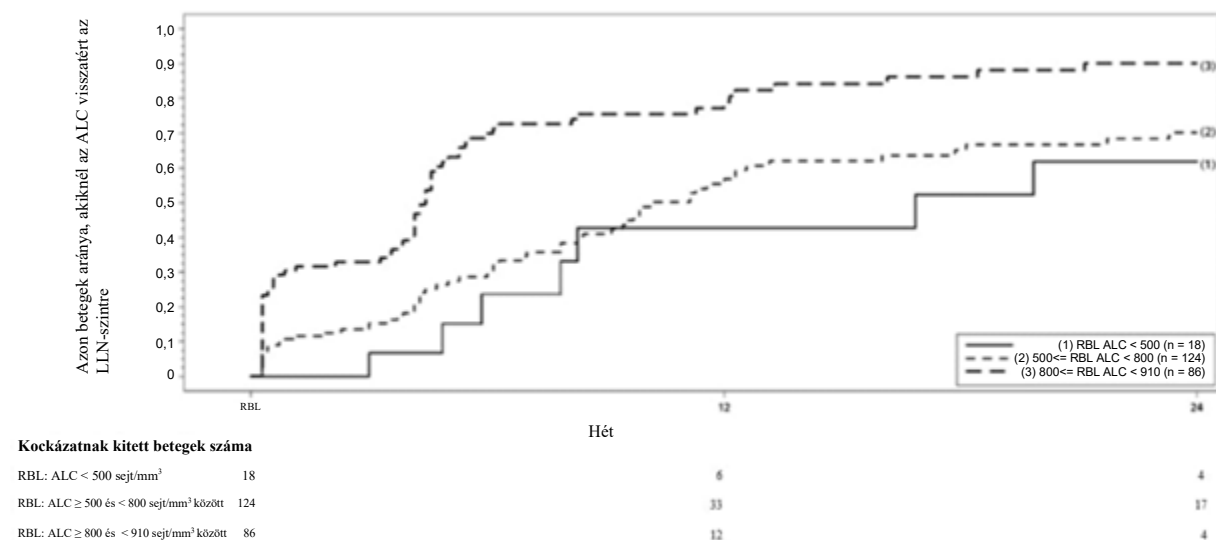
Farmakodinámiás hatások

Az immunrendszerre kifejtett hatások

A dimetil-fumarát gyulladáscsökkentő és immunmoduláló tulajdonságokat mutatott a preklinikai és klinikai vizsgálatokban. A dimetil-fumarát és a monometil-fumarát, amely a dimetil-fumarát és a tegomil-fumarát elsődleges metabolitja, a preklinikai modellekben jelentős mértékben csökkentette az immunsejtek aktiválódását, ebből következően pedig a gyulladáskeltő citokinek gyulladást okozó stimulusra adott válaszreakció során történő kibocsátását. Psoriasisos betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumarát hatással volt a lymphocyt-fenotípusokra a gyulladáskeltő citokinprofilok (TH 1, TH 17) down-regulációja révén, és a gyulladáscsökkentő citokinek (TH 2) termelése felé billentette a folyamatot. A dimetil-fumarát többféle inflammatorikus és neuroinflammatorikus károsodási modellben mutatott terápiás aktivitást. Az SM-ben szenvedő betegek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatokban (DEFINE, CONFIRM és ENDORSE) a dimetil-fumaráttal történő kezelés hatására az átlagos lymphocytaszámok átlagosan a kiindulási értékük körülbelül 30%-ával csökkentek az első év folyamán, ezután az értékek stabilizálódtak. Ezekben a vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a dimetil-fumarát-kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám az LLN (910 sejt/mm³) alatt volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre.

Az 1. ábra azon betegek arányát mutatja, akik a becslések szerint hosszan tartó, súlyos lymphopenia nélkül elérik az LLN-szintet a Kaplan–Meier-módszer alapján. A meghatározás szerint a lymphocytaszám helyreállításának kiindulási értéke (recovery baseline, RBL) a kezelés leállítását megelőzően, a dimetil-fumarát-kezelés alatt mért utolsó ALC. Azon betegek becsült arányát, akik a kiinduláskor (RBL) enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú lymphopeniában szenvedtek, és a lymphocytaszámuk a 12. hétre és a 24. hétre eléri az LLN-szintet ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$), az 1. táblázat, a 2. táblázat és a 3. táblázat mutatja be 95%-os pontonkénti konfidenciaintervallummal. A túlélési függvény Kaplan–Meier-féle becslésének standard hibája Greenwood-képlettel kerül kiszámításra.

1. ábra: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a helyreállási kiindulási értékről (RBL) visszatér a ≥ 910 sejt/mm³ LLN-szintre



1. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és helyreállási kiinduláskor (RBL) enyhe lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Enyhe lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N=86	12. hét N=12	24. hét N=4
Elérési arány LLN (95%-os CI)		0,81 (0,71–0,89)	0,90 (0,81–0,96)

^a Kiinduláskor (RBL) < 910 és ≥ 800 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

2. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és helyreállási kiinduláskor (RBL) közepesen súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Közepesen súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N=124	12. hét N=33	24. hét N=17
Elérési arány LLN (95%-os CI)		0,57 (0,46–0,67)	0,70 (0,60–0,80)

^a Kiinduláskor (RBL) < 800 és ≥ 500 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

3. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és a helyreállási kiinduláskor (RBL) súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás N=18	12. hét N=6	24. hét N=4
Elérési arány LLN (95%-os CI)		0,43 (0,20–0,75)	0,62 (0,35–0,88)

^a Kiinduláskor (RBL) < 500 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tegomil-fumarátot és a dimetil-fumarátot az észterázok gyorsan metabolizálják, mielőtt a szisztémás keringésbe jutnának, és ugyanarra az aktív metabolitra, monometil-fumarátra alakulnak át orális alkalmazás után. A tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát farmakokinetikai összehasonlíthatósága a monometil-fumarát-expozíció elemzése révén bizonyított (lásd 5.2 pont), így a hatásossági profilok várhatóan hasonlóak lesznek. Ezenkívül a mindkét kulcsfontosságú bioekvivalencia vizsgálatból jelentett mellékhatások jellege, mintázata és gyakorisága hasonló volt a tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát esetében.

Klinikai vizsgálatok dimetil-fumaráttal

Két, 2 éves, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (DEFINE, 1234 beteggel, és CONFIRM, 1417 beteggel) végeztek relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő betegekkel. Az SM progresszív formájában szenvedő betegek nem kerültek be ezekbe a vizsgálatokba.

A hatásosságot (lásd a 4. táblázatot) és a biztonságosságot olyan betegeknél bizonyították, akiknek a kiterjesztett rokkantsági állapotskálán (Expanded Disability Status Scale – EDSS) 0 és 5 közötti pontszáma volt, és akiknél előfordult legalább 1 relapszus a randomizálást megelőző évben, vagy pedig a randomizálás előtti 6 hétben készült róluk olyan koponya mágneses rezonanciás (MR-) felvétel, amin látható volt legalább egy gadolinium-dúsulással járó (Gd+) lézió. A CONFIRM vizsgálatban volt egy, a kiértékelő számára vakon vizsgált (azaz a vizsgálati kezelésre adott választ kiértékelő vizsgálóorvos/vizsgáló nem ismerte az alkalmazott kezelést) összehasonlító referenciakészítmény, a glatiramer-acetát.

A DEFINE vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 39 éves életkor, a betegség fennállásának ideje 7,0 év, az EDSS pontszám 2,0. Ezenkívül a betegek 16%-ának az EDSS pontszáma > 3,5 volt, 28%-ának volt ≥ 2 relapszusa az előző évben és 42%-uk kapott már más, jóváhagyott SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 36%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 1,4).

A CONFIRM vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 37 éves életkor, 6,0 éve fennálló betegség és 2,5-es EDSS-pontszám. Ezenkívül a betegek 17%-ának az EDSS pontszáma > 3,5 volt, 32%-ának volt ≥ 2 relapszusa az előző évben és 30%-uk kapott már más, jóváhagyott SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 45%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 2,4).

A placebohoz viszonyítva a dimetil-fumaráttal kezelt betegek klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak a DEFINE vizsgálat elsődleges végpontjában, a 2 év alatt relapszáló betegek arányában, valamint a CONFIRM vizsgálat elsődleges végpontjában, az éves szintre vetített relapszusrátában (annualised relapse rate, ARR) 2 év alatt.

A glatiramer-acetát ARR-értéke 0,286, és a placebo ARR-értéke 0,401 volt a CONFIRM vizsgálatban, ami 29%-os csökkenésnek felel meg ($p=0,013$), amely összhangban van a jóváhagyott felírási információkkal.

4. táblázat: Klinikai és MR-végpontok a DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Glatiramer- acetát
Klinikai végpontok^a					
Betegek száma	408	410	363	359	350
Éves relapszusráta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Incidenciárata-hányados (95%-os CI)		0,47 (0,37–0,61)		0,56 (0,42–0,74)	0,71 (0,55–0,93)

Relapszások aránya	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Kockázati arány (95%-os CI)		0,51 (0,40–0,66)		0,66 (0,51–0,86)	0,71 (0,55–0,92)
A 12 hetes megerősített rokkantsági progressziót mutató betegek aránya	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156
Kockázati arány (95%-os CI)		0,62 (0,44–0,87)		0,79 (0,52–1,19)	0,93 (0,63–1,37)
Megerősített, 24 hétig fennálló funkciózavar-progressziót mutatók aránya	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Kockázati arány (95%-os CI)		0,77 (0,52–1,14)		0,62 (0,37–1,03)	0,87 (0,55–1,38)
MR-végpontok^b					
Betegek száma	165	152	144	147	161
Új vagy újonnan növekvő T2-léziók számának átlaga (mediánja) 2 év alatt	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,15 (0,10–0,23)		0,29 (0,21–0,41)	0,46 (0,33–0,63)
Gd-léziók számának átlaga (mediánja) 2 év alatt	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Esélyhányados (95%-os CI)		0,10 (0,05–0,22)		0,26 (0,15–0,46)	0,39 (0,24–0,65)
Új, hipointenzív T1-léziók számának átlaga (mediánja) 2 év alatt	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,28 (0,20–0,39)		0,43 (0,30–0,61)	0,59 (0,42–0,82)

^aA klinikai végpontok minden elemzése a kezelési szándéknak megfelelő volt; ^bMR-elemzés MR-kohorsz alkalmazásával

* P-érték < 0,05; ** P-érték < 0,01; *** P-érték < 0,0001; # statisztikailag nem szignifikáns

A pivotális vizsgálatokból (DEFINE és CONFIRM) 1736 alkalmas RRSB-beteget vontak be egy nyílt elrendezésű, nem kontrollós, 8 éves kiterjesztett vizsgálatba (ENDORSE). A vizsgálat elsődleges célja a dimetil-fumarát hosszú távú biztonságosságának értékelése volt RRSB-ben szenvedő betegeknél. Az 1736 beteg körülbelül felét (909,52%) legalább 6 évig kezelték. A 3 vizsgálatban 501 beteget kezeltek folyamatosan 240 mg dimetil-fumaráttal naponta kétszer, és 249 beteg, akiket korábban a DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban placebóval kezeltek, az ENDORSE vizsgálatban napi kétszeri 240 mg-os kezelést kapott. A folyamatosan napi kétszeri kezelésben részesült betegeket legfeljebb 12 évig kezelték.

Az ENDORSE vizsgálat során a naponta kétszer 240 mg dimetil-fumaráttal kezelt betegek több mint felénél nem lépett fel relapszus. A 3 vizsgálatban folyamatosan, naponta kétszer kezelt betegek esetében a korrigált ARR 0,187 volt (95%-os CI: [0,156–0,224]) a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban, és 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) az ENDORSE vizsgálatban. A korábban placebóval kezelt betegek esetében a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban számított korrigált ARR 0,330-ról (95%-os CI: 0,266; 0,408) 0,149-re (95%-os CI: 0,116; 0,190) csökkent az ENDORSE vizsgálatban.

Az ENDORSE vizsgálatban a betegek többségénél (> 75%) nem igazoltak funkciózavar-progressziót (a funkciózavar-progresszió folyamatos fennállása 6 hónapon keresztül). A három vizsgálat összesített eredményei azt mutatták, hogy a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a megerősített funkciózavar-progresszió aránya konzisztens és alacsony volt, az ENDORSE vizsgálatban pedig a betegek átlagos EDSS-pontszámai enyhén emelkedtek. Az MR-értékelések (a 6. évig, 752 olyan betegnél, akik korábban a DEFINE és CONFIRM vizsgálatok MR-vizsgálati kohorszába tartoztak) azt mutatták, hogy a betegek többségénél (körülbelül 90%-uknál) nem volt Gd-dúsulással járó lézió. A 6 év alatt az

új vagy újonnan növekvő T2-léziók, valamint az új T1-léziók számának éves korrigált átlaga (középértéke) alacsony maradt.

Hatásosság a nagy aktivitású betegségben szenvedő betegeknél:

A DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban a magas betegségaktivitású betegek alcsoportjában a kezelés konzisztensen befolyásolta a relapszusokat, míg a 3 hónapig fennálló funkciózavar-progresszióig eltelt időre gyakorolt hatást nem sikerült egyértelműen meghatározni. A vizsgálatok elrendezése miatt a következőképpen határozták meg a magas betegségaktivitást:

- a betegnél 2 vagy több relapszus jelentkezik 1 év alatt, és egy vagy több Gd-dúsulással járó lézió látható az agyról készített MR-felvételen (n = 42 a DEFINE, n = 51 a CONFIRM vizsgálatban), vagy
- a beteg nem reagál egy teljes és megfelelő (legalább 1 évig tartó) béta-interferon kezelésre, legalább 1 relapszusa volt az előző évben a kezelés mellett, és legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1 Gd-dúsulással járó lézió látható a cranialis MR-felvételen, vagy a beteg relapszusrátája az előző évben nem változott vagy emelkedett a megelőző 2 évhez képest (n = 177 a DEFINE, n = 141 a CONFIRM vizsgálatban).

Gyermekek és serdülők

A tegomil-fumarát hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Azonban, mivel a tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát bioekvivalenciáját felnőtteknél kimutatták, ezen eredmények alapján várható, hogy a tegomil-fumarát ekvimoláris dózisa hasonló monometil-fumarát-expozíciós szinteket eredményeznek RRMS-ben szenvedő, 13–17 éves kor közötti serdülő betegeknél, mint ebben a populációban dimetil-fumaráttal.

A dimetil-fumarát biztonságosságát és hatásosságát RRSM-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos (béta-1a interferon), párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték, amelyben 10–<18 éves, RRSM-ben szenvedő gyermekek és serdülők vettek részt. Százötven beteget randomizáltak dimetil-fumarát-kezelésre (240 mg per os, naponta kétszer) vagy béta-1a interferon-kezelésre (30 mikrogramm im., hetente egyszer) 96 héten keresztül. A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 96. héten nem találtak új vagy újonnan megnagyobbodott T2-hiperintenzív léziókat az agyi MR-felvételeken. A fő másodlagos végpont az új vagy újonnan megnagyobbodott T2-hiperintenzív léziók száma volt az agyi MR-felvételeken a 96. héten. Leíró statisztika kerül bemutatásra, mivel az elsődleges végpontra vonatkozóan előre nem terveztek megerősítő hipotézist.

Az ITT-populációban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiinduláshoz viszonyítva a 96. héten nem volt észlelhető új vagy újonnan megnagyobbodott T2-lézió az MR-felvételen, 12,8% volt a dimetil-fumarát-csoportban és 2,8% a béta-1a interferon-csoportban. A kiinduláshoz viszonyítva az új vagy újonnan megnagyobbodott T2-léziók átlagos száma a 96. héten (amelyet a kiindulási T2-léziók számához és kiindulási életkorhoz igazítottak [ITT-populáció, az MR-vizsgálati eredményekkel nem rendelkező betegek kivételével]) 12,4 volt a dimetil-fumarát-csoportban, és 32,6 a béta-1a interferon-csoportban.

A 96 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálati szakasz lezárásáig a klinikai relapszus valószínűsége a dimetil-fumarát-csoportban 34%, a béta-1a interferon-csoportban pedig 48% volt.

A dimetil-fumaráttal kezelt (13–<18 éves) gyermekek és serdülők biztonságossági profilja minőségileg megegyezett a felnőtt betegeknél korábban megfigyelttel (lásd 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Klinikai vizsgálatok tegomil-fumaráttal

A tegomil-fumarát kemény kapszulákkal végzett klinikai fejlesztési program négy, egészséges felnőtt alanyokon végzett farmakokinetikai vizsgálatot tartalmaz.

A kezdeti vizsgálat lehetővé tette a tegomil-fumarát biztonságos dózistartományának jellemzését, a humán metabolizmus leírását, valamint a végső gyógyszerforma kiválasztását a következő kulcsfontosságú bioekvivalencia vizsgálatokhoz.

A három kulcsfontosságú bioekvivalencia vizsgálatot különféle étkezési körülmények között végezték. Mindhárom vizsgálat hasonló elrendezésű volt, és egészséges férfi és női alanyok hasonló vizsgálati populációiban végezték.

A szájon át alkalmazott tegomil-fumarát a keringésbe kerülés előtt gyors ütemű, észterázok általi hidrolízisen esik át, és az elsődleges aktív metabolitjává, monometil-fumaráttá, valamint inaktív metabolitokká alakul. A tegomil-fumarát szájon át történő bevitelét követően nem határozható meg a mennyisége a plazmában. Ezért a tegomil-fumaráttal végzett összes bioekvivalencia-felmérést plazma monometil-fumarát-koncentrációval végezték.

A farmakokinetikai felmérés mérte fel a monometil-fumarát expozícióját 348 mg tegomil-fumarát és 240 mg dimetil-fumarát orális alkalmazás után. A bioekvivalencia vizsgálatokat tegomil-fumaráttal végezték éhgyomorra, alacsony zsírtartalmú, alacsony kalóriatartalmú körülmények között (egyenértékű egy könnyű étkezés vagy snack fogyasztásával), valamint magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú körülmények között. A tegomil-fumarát várhatóan hasonló általános hatásossági és biztonságossági profilt mutat, mint a dimetil-fumarát.

Felszívódás

Mivel a tegomil-fumarát kemény kapszulák gyomornedv-ellenálló bevonattal védett minitablettákat tartalmaznak, addig nem kezdődik meg a felszívódásuk, amíg el nem hagyják a gyomrot (ez általában kevesebb mint 1 órát vesz igénybe). A monometil-fumarát medián t_{max} -értéke tegomil-fumarát kemény kapszulák beadásakor 2,0 óra (0,75–5,0 óra), ha a tegomil-fumarátot éhgyomorra adják, és 4,67 óra (0,67–9,0 óra), ha a tegomil-fumarátot táplált állapotban adják. Egyszeri 348 mg-os adag éhgyomorra történő beadása után az átlagos monometil-fumarát csúcskoncentráció (C_{max}) 2846,12 ng/ml, táplált állapotban pedig 1443,49 ng/ml volt. A monometil-fumarát expozíció teljes mértéke (azaz AUC_{0-inf}) éhgyomorra 3693,05 ng/ml×óra, és táplált állapotban 3086,56 ng/ml×óra volt egészséges alanyokban. Összességében a monometil-fumarát C_{max} - és AUC -értékei körülbelül dózisarányosan nőttek a vizsgált dózistartományban (174,2 mg és 348,4 mg tegomil-fumarát egyszeri adagoknál).

Azonban a tegomil-fumarátot a jobb tolerálhatóság miatt, tekintettel a kipirulásra vagy az emésztőrendszeri nemkívánatos eseményekre étellel kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

240 mg dimetil-fumarát szájon át történő bevitelét követően a monometil-fumarát látszólagos eloszlási térfogata 60 l és 90 l között változik. A monometil-fumarát emberi plazmafehérjéhez történő kötődése általában 25% alatt volt és nem függött a koncentrációtól.

Biotranszformáció

Emberekben a szisztémás keringésbe jutás előtt a tegomil-fumarátot nagymértékben észterázok metabolizálják, melyek egyaránt jelen vannak az emésztőrendszerben, a vérben és a szövetekben. A tegomil-fumarát észteráz metabolizmusa monometil-fumarátot, az aktív metabolitot és fő inaktív metabolitként tetraetilenglikolt eredményez. A tetraetilenglikol (TTEG; AUC_{0-t} -értékkel mérve) átlagos expozíciója kismértékben, körülbelül 22%-kal meghaladja az átlagos monometil-fumarát-expozíciót. Emberben a fumársav monometil-fumaril-tetraetilenglikol-észterét (FA-TTEG-MMF) és a fumaril-tetraetilén-glikolt (FA-TTEG) átmeneti kisebb metabolitokként azonosították a plazmában a ng/ml tartományban. Az emberi máj S9-frakcióival végzett *in vitro* adatok fumársavvá, tetraetilenglikollá és monometil-fumaráttá történő gyors metabolizmusra utalnak.

A monometil-fumarát további metabolizáción esik át észterázokon keresztül, majd a trikarboxilsav-ciklus következik, de ebben nem játszik szerepet a citokróm P450 (CYP) rendszer. A fumársav és a citromsav, valamint a glükóz a monometil-fumarátból képződő metabolitok a plazmában.

Elimináció

A monometil-fumarát főként szén-dioxidként ürül ki a kilélegzett levegővel, és csak nyomokban nyerhető vissza a vizeletből. A monometil-fumarát terminális felezési ideje rövid (körülbelül 1 óra), és 24 óra elteltével az emberek többségének keringésében a monometil-fumarát már nincs jelen.

Terápiás adagolási rend esetén az anyavegyület vagy a monometil-fumarát nem halmozódik fel a tegomil-fumarát több dózisának bevétele esetén sem.

A tetraetilenglikol (TTEG) $1,18 \pm 0,12$ óra átlag $\pm$ szórás terminális felezési idővel eliminálódik a plazmából. A tetraetilenglikol főként a vizelettel ürül.

Linearitás

A monometil-fumarát-expozíció megközelítőleg dózisarányosan növekszik a tegomil-fumarát egyszeri adagjaival a 174,2 mg és 348,4 mg közötti vizsgált dózistartományban, ami a 120 mg és 240 mg közötti dimetil-fumarát dózistartománynak felel meg.

Az oralis dimetil-fumarát-tartalmú gyógyszerformákkal végzett dózislinearitás mutatta, hogy a kapcsolódó monometil-fumarát-expozíció a vizsgált 49–980 mg-os dózistartományban egy vagy több dózis esetén a bevett dózissal megközelítőleg arányosan emelkedik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

A varianciaanalízis (ANOVA) eredményei alapján a testtömeg a monometil-fumarát-expozíció ($C_{\max}$ és AUC) fő kovariánsa RRSM-ben szenvedő betegek esetében, de ez nem befolyásolta a klinikai vizsgálatban mért biztonságossági és hatásossági eredményeket.

A nem és az életkor nem volt klinikailag jelentős hatással a monometil-fumarát farmakokinetikájára. A farmakokinetikát 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A monometil-fumarát farmakokinetikai profilját a tegomil-fumarát beadása után nem vizsgálták. A naponta kétszer alkalmazott 240 mg dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját egy kis esetszámú, nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatban, RRSM-ben szenvedő 13–17 éves betegek bevonásával értékelték ($n = 21$). A dimetil-fumarát farmakokinetikája ezeknél a serdülőkorú betegeknél összhangban volt azzal, amit korábban felnőtt betegeknél megfigyeltek ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ mg $\times$ óra/l, ami 7,24 mg $\times$ óra/l-es napi össz AUC-nek felel meg).

Mivel a tegomil-fumarát és a dimetil-fumarát bioekvivalenciáját felnőtteknél igazolták, ezen eredmények alapján várható, hogy a tegomil-fumarát ekvimoláris dózissal hasonló monometil-fumarát-expozíciós szinteket eredményeznek a 13–17 éves kor közötti serdülő, RRMS-ben szenvedő betegeknél, mint ebben a populációban dimetil-fumaráttal megfigyelt szintek esetén.

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő egyéneknél a farmakokinetikát nem értékelték.

Májkárosodás

Mivel a tegomil-fumarátot és a monometil-fumarátot észterázok metabolizálják a CYP450 rendszer részvétele nélkül, a farmakokinetikát nem értékelték májkárosodásban szenvedő egyéneknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mutagenesis

A tegomil-fumaráttal genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

A dimetil-fumarát és a monometil-fumarát negatív eredményt mutatott egy *in vitro* assay-sorozatban (Ames, kromoszóma-rendellenességek emlősök sejtjeiben). A dimetil-fumarát negatív eredményt mutatott a patkányokkal végzett *in vivo* mikronukleusz assay során.

A humán FA-TTEG-MMF metabolit negatív volt egy AMES és egy patkányokon végzett *in vivo* kombinált mikronukleusz és comet assay vizsgálat során.

A TTEG humán metabolittal kapcsolatos publikált adatokat számos *in vitro* mutagenitási és citogenetikai vizsgálatban negatívnak tekintették. Ezenkívül két mikronukleusz assay egereken (ip.) és patkányokon (*per os*) negatív eredményeket mutatott 5 g/ttkg értékig.

Karcinogenitás

A tegomil-fumaráttal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A dimetil-fumarát karcinogenitásával kapcsolatos vizsgálatokat maximum 2 éven keresztül folytatták egerekkel és patkányokkal. A dimetil-fumarátot szájon át adták be 25, 75, 200 és 400 mg/ttkg/nap dózisban egereknek, és 25, 50, 100 és 150 mg/ttkg/nap dózisban patkányoknak.

Egereknél a renalis tubularis carcinoma gyakorisága a napi 75 mg/ttkg dózis esetén megemelkedett, ami a javasolt emberi dózissal egyenértékű expozíciót (AUC) jelent. Patkányoknál a renalis tubularis carcinoma és a herék Leydig-sejtes adenomájának gyakorisága a napi 100 mg/ttkg dózis esetén megemelkedett, ami a javasolt emberi dózissal körülbelül 2-szer nagyobb expozíciót jelent. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberekre vonatkozó kockázat tekintetében.

A mirigyeket nem tartalmazó gyomorterület (előgyomor) laphámsejtes papillomájának és carcinomájának gyakorisága megemelkedett az egereknél a javasolt emberi dózissal egyenértékű expozíció, a patkányoknál pedig a javasolt emberi dózis alatti expozíció hatására (az AUC alapján). A rágszálók előgyomrának nincs emberi megfelelője.

A TTEG-vel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. Egy kis molekulatömegű etilén-glikollokkal kapcsolatos publikált irodalmi áttekintés arra a következtetésre jutott, hogy a TTEG karcinogenitási kockázata alacsony a daganatok és a daganatképződés hiánya alapján rágszálókkal etilén-glikollal, illetve dietilén-glikollal végzett krónikus vizsgálatokban.

Toxicológia

Egy tegomil-fumaráttal és dimetil-fumaráttal patkányokon végzett, 90 napos összehasonlító toxikológiai vizsgálat során elváltozásokat figyeltek meg a gyomorban (fokális/multifokális megvastagodás; nem mirigyes epiteliális hiperplázia), vesékben (tubuláris basophilia/vacuolaképződés) és hasnyálmirigyben (acinussejtek apoptózisa) a tegomil-fumaráttal és a dimetil-fumaráttal kezelt állatok esetén hasonló gyakorisággal és súlyossággal. A tegomil-fumaráttal kapcsolatos összes eredmény reverzibilis volt a 28 napos felépülési időszak végén, kivéve a tegomil-fumarát- és dimetil-fumarát-csoportba tartozó nőstények hasnyálmirigyében az acinussejtek minimális súlyosságú apoptózisát. Az acinussejt apoptózisának incidenciája a hasnyálmirigyben a gyulladás végén alacsonyabb volt a tegomil-fumaráttal kezelt állatokban.

A FA-TTEG-MMF és FA-TTEG humán metabolitokkal végzett 28 napos intravénás toxikológiai vizsgálat nem mutatott ki semmilyen káros hatást a tegomil-fumarát MRHD-értéke szerinti C_{max} 8-9,7-szeresének megfelelő expozíciónál.

A dimetil-fumarát szondával, szájon át beadott szuszpenziójával (dimetil-fumarát 0,8%-os hidroxipropil-metil-cellulózban) végeztek toxicitási vizsgálatokat rágsálókkal, nyulakkal és majmokkal. A kutyákkal végzett krónikus toxicitási vizsgálatot szájon át beadott dimetil-fumarát kapszulákkal végezték.

A dimetil-fumarát ismételt szájon át történő adása után elváltozásokat figyeltek meg a vesékben az egereknél, a patkányoknál, a kutyáknál és a majmokban. Károsodásra utaló renalis tubularis epithelialis regenerálódást figyeltek meg az összes fajnál. Vese tubuláris hiperpláziát figyeltek meg patkányoknál az élethosszig tartó adagolás mellett (2 éves vizsgálat). Azoknál a kutyáknál, amelyek 11 hónapon keresztül naponta kapták szájon át a dimetil-fumarátot, a corticalis atrophíára vonatkozóan számított küszöbértéket az AUC-érték alapján javasolt dózis 3-szorosánál figyelték meg. Azoknál a majmokban, amelyek 12 hónapon keresztül naponta kapták szájon át a dimetil-fumarátot, egysejtes necrosist az AUC-érték alapján javasolt dózis 2-szerese mellett figyeltek meg. Interstitialis fibrosist és corticalis atrophíát az AUC-érték alapján javasolt dózissal 6-szor nagyobb dózis mellett figyeltek meg. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberekre vonatkozóan.

Patkányoknál és kutyáknál a herékben a tubuli seminiferi csírahámjának degenerálódását figyelték meg. Ezt patkányok esetében körülbelül a javasolt dózisszinten, kutyák esetében pedig a javasolt dózis 3-szorosa (az AUC alapján) mellett figyelték meg. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberekre vonatkozóan.

Egerek és patkányok előgyomrában megfigyeltek laphámsejtes hyperplasiát és hyperkeratosist, gyulladást, valamint laphámsejtes papillomát és carcinomát a 3 hónapos vagy annál hosszabb időtartamú vizsgálatokban. Az egerek és patkányok előgyomrában nincs emberi megfelelője.

Reprodukciós toxicitás

A tegomil-fumaráttal nem végeztek reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat.

A dimetil-fumarát hím patkányoknak, szájon át, 75, 250, és 375 mg/ttkg/nap dózisban, a párosodás előtt és alatt adva nem volt hatással a hímek termékenységre, még a legnagyobb vizsgált dózis (az AUC alapján a javasolt dózis legalább 2-szerese) esetében sem. Dimetil-fumarát orális adagolása nőstény patkányoknak

25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a párosodás előtt és alatt, valamint a vemhesség 7. napjáig adva a 14 naponkénti oestrus fázisok számának csökkenését idézte elő, és növelte a meghosszabbodott dioestrus fázisú állatok számát a legnagyobb vizsgált dózis (az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese) esetében.

Azonban ezek a változások nem befolyásolták a termékenységet vagy a világra hozott életképes magzatok számát.

Patkányoknál és nyulaknál kimutatták, hogy a dimetil-fumarát átjut a placenta membránján a magzati vérkeringésbe, és a szer magzati és anyai plazmakoncentrációjának aránya 0,48–0,64 és 0,1 volt. A dimetil-fumarát egyik dózisánál sem figyeltek meg fejlődési rendellenességeket a patkányoknál vagy a nyulaknál. A vemhes patkányoknak szájon át, 25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a szervfejlődés időszakában adott dimetil-fumarát anyai mellékhatásokat okozott az AUC alapján javasolt dózis 4-szerese, valamint alacsony magzati súlyt és késleltetett csontosodást idézett elő (a metatarsusokban és a hátsó végtag phalanxaiban) az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese esetén. Az alacsonyabb magzati súlyt és a késleltetett csontosodást az anyai toxicitás (csökkent testsúly és ételfogyasztás) következményének tartották.

A vemhes nyulaknak szájon át, 25, 75, és 150 mg/ttkg/nap dózisban, a szervfejlődés alatt adott dimetil-fumarát nem volt hatással az embrió és a magzat fejlődésére, viszont az anya testsúlyának csökkenését okozta az AUC alapján javasolt dózis 7-szerese, illetve az abortálódások számának megnövekedését idézte elő az AUC alapján javasolt dózis 16-szorosa esetén.

Patkányoknak szájon át, 25, 100, és 250 mg/ttkg/nap dózisban, a terhesség és a szoptatás alatt adott dimetil-fumarát csökkent testsúlyt eredményezett az F1-utódoknál, valamint késleltetett szexuális érést okozott a hímnemű F1-utódoknál az AUC alapján javasolt dózis 11-szerese esetén. Ez nem volt hatással az F1-utódok termékenységre. Az utódok alacsonyabb testsúlyát az anyai toxicitás következményének tartották.

Toxicitás fiatal állatoknál

A tegomil-fumaráttal nem végeztek toxicitási vizsgálatot fiatal állatokon.

Fiatal patkányokkal végzett két toxicitási vizsgálatban a születés utáni 28. naptól a 90–93. napig (ami embereknél körülbelül 3 éves és annál idősebb kornak felel meg) naponta per os adagolt dimetil-fumarát alkalmazásakor a felnőtt állatoknál megfigyelthez hasonló, a vesét és az előgyomrot érintő célszervi toxicitás mutatkozott. Az első vizsgálatban a dimetil-fumarát legfeljebb 140 mg/ttkg/nap maximális dózisban (gyermekek és serdülők korlátozott mennyiségű AUC-adatai alapján a javasolt humán dózis körülbelül 4,6-szerese) történő alkalmazása nem volt hatással a fejlődésre, az idegrendszeri eredetű viselkedésre vagy a hímek és nőstények termékenységre. Hasonlóképpen, a második vizsgálatban a dimetil-fumarát fiatal hím patkányoknál legfeljebb 375 mg/ttkg/nap maximális dózisban (az ajánlott gyermekgyógyászati dózis mellett feltételezett AUC körülbelül 15-szöröse) történő alkalmazásakor nem figyeltek meg a hímek termékenységre és járulékos szerveire gyakorolt hatást. Ugyanakkor a combcsont és a lumbális csigolyák ásványianyag-tartalmának és csontsűrűségének csökkenése nyilvánvaló volt a fiatal hím patkányoknál. Fiatal patkányoknál csontdenzitometriai eltéréseket is megfigyeltek egy másik fumársav-észter, a diroximel-fumarát per os alkalmazását követően, amely *in vivo* ugyanazon aktív metabolittá, a monometil-fumaráttá alakul át. Fiatal patkányok denzitometriás változásainak NOAEL értéke körülbelül 1,5-szerese a feltételezett AUC-nak a javasolt gyermekgyógyászati adag mellett. Lehetséges, hogy a csontokat érintő hatások összefüggésben állnak az alacsonyabb testtömeggel, de egy közvetlen hatás szerepe nem zárható ki. A csontokkal kapcsolatos eredmények korlátozott jelentőséggel bírnak felnőtt betegek esetében. Gyermekgyógyászati betegeknél a relevancia nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma (gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott minitabletták)

mikrokristályos cellulóz (E460i)
kroszkarmellóz-nátrium (E466)
talkum
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát (E470b)
hipromellóz (E464)
hidroxipropilcellulóz (E463)
titán-dioxid (E171)
trietil-citrát (E1505)
metakrilsav – etil-akrilát kopolimer (1:1), 30%-os diszperzió
polivinil-alkohol (E1203)
makrogol
sárga vas-oxid (E172)

Kapszulahéj

zselatin (E428)
titán-dioxid (E171)
brilliantkék FCF (E133)

Kapszula felirat (fehér tinta)

sellak
kálium-hidroxid
titán-dioxid (E171)
propilénlikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

HDPE tartályok

30 hónap

oPA/Aumínium/PVC-Alumínium buboréksomagolások

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

HDPE tartályok

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

oPA/Aumínium/PVC-Alumínium buboréksomagolások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartályok

Tartályok gyermekbiztos polipropilén kupakkal és szárítószer-betéttel (egy betét a 174 mg-os és két betét a 348 mg-os hatáserősséghez).

174 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula: 14 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó tartály

348 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula: 56 vagy 168 (3×56) gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó tartály

Ne nyelje le a szárítószer-betét(ek)e)t.

oPA/Aumínium/PVC-Alumínium buboréksomagolás

174 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula: 14 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó csomagolás.

348 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula: 56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. július 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Málta

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

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

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatóján fel kell tüntetni az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

174,2 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a szárítószer-betétet. A betétnek az összes kapszula beadásáig a tartályban kell maradnia.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1947/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIULVY 174 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**CÍMKE – TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

174,2 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a szárítószer-betétet. A betétnek az összes kapszula beadásáig a tartályban kell maradnia.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1947/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ – BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

174,2 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
14 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1947/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

RIULVY 174 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

348,4 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
56 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
168 (3×56) db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a szárítószer-betétet. A betétnek az összes kapszula beadásáig a tartályban kell maradnia.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RIULVY 348 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**CÍMKE – TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

348,4 mg dimetil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
56 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a szárítószer-betéteket. A betéteknek az összes kapszula beadásáig a tartályban kell maradniuk.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ – BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

RIULVY 348,4 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

348 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
56 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1947/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RIULVY 348 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
tegomil-fumarát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a RIULVY és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a RIULVY szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a RIULVY-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a RIULVY-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a RIULVY és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a RIULVY?

A RIULVY a **tegomil-fumarát** nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a RIULVY?

A RIULVY a relapszáló-remittáló szklerózis multiplex (SM) kezelésére szolgál 13 éves és annál idősebb betegeknek.

Az SM a központi idegrendszert, annak részeként az agyat és a gerincvelőt is érintő, tartósan fennálló kóros állapot. A relapszáló-remittáló SM jellemzője az idegrendszeri tünetek ismétlődő kiújulása (relapszusok). A tünetek minden betegnél mások lehetnek, de jellemző a járás zavara, az egyensúlyérzés zavara és a látászavarok (például homályos vagy kettős látás). A relapszus végén ezek a tünetek teljesen elmúlhatnak, de néhány panasz maradandó lehet.

Hogyan hat a RIULVY?

A RIULVY valószínűleg úgy hat, hogy megakadályozza, hogy a szervezet védekezőrendszere károsítsa az Ön agyát és gerincvelőjét. Ez az SM későbbi rosszabbodásának késleltetését is elősegítheti.

2. Tudnivalók a RIULVY szedése előtt

Ne szedje a RIULVY-t,

- **ha allergiás a tegomil-fumarátra, a kapcsolódó vegyületekre (úgynevezett fumarátok vagy fumársav-észterek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire,**

- ha Ön feltételezhetően vagy igazoltan a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű, ritka agyi fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RIULVY hatással lehet a **fehérvérsejtszáma**ra, a **veséjére** és a **májára**. Mielőtt elkezdené szedni a RIULVY-t, kezelőorvosa vérvizsgálattal meg fogja állapítani a vérében levő fehérvérsejtek számát, és ellenőrizni fogja, hogy a veséje és a mája megfelelően működik-e. A kezelés folyamán kezelőorvosa bizonyos időközönként el fogja végezni ezeket a vizsgálatokat. Ha az Ön fehérvérsejtszáma csökken a kezelés alatt, kezelőorvosa megfontolhatja további vizsgálatok elvégzését vagy a kezelés leállítását.

Ha úgy gondolja, hogy SM betegsége rosszabbodik (például gyengeség vagy látászavar lép fel), vagy ha bármilyen új tünetet tapasztal, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel ezek a PML nevű, ritka agyi fertőzés tünetei lehetnek. A PML súlyos betegség, amely súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet.

A RIULVY szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél a következők fennállnak:

- súlyos **vesebetegsége van**;
- súlyos **májbetegsége van**;
- **gyomorbetegsége** vagy **bélbetegsége** van;
- súlyos **fertőzése** (például tüdőgyulladása) van.

A RIULVY-kezelés alatt övsömör (herpesz zoster) alakulhat ki. Egyes esetekben súlyos szövödmények fordultak elő. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha azt gyanítja, hogy övsömör tüneteit tapasztalja.

Egy ritka, de súlyos vesebetegséget, úgynevezett Fanconi-szindrómát jelentettek egy, a pikkelysömör (egy bőrbetegség) kezelésére alkalmazott, dimetil-fumarátot és egyéb fumársav-észtereket kombinációban tartalmazó gyógyszer esetén. Ha azt tapasztalja, hogy nagyobb mennyiségű vizeletet ürít, szomjasabb vagy a szokásosnál többet iszik, izmai gyengébbnek tűnnek, csonttörést szenved, vagy csak fájdalmai vannak, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, hogy ezeket kivizsgálhassa.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható, mert ebben a korcsoportban nem állnak rendelkezésre adatok.

Egyéb gyógyszerek és a RIULVY

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különös tekintettel a következőkre:

- **fumársav-észtereket** (fumarátokat) tartalmazó gyógyszerek, melyek a pikkelysömör kezelésére szolgálnak;
- **a szervezet immunrendszerére ható gyógyszerek**, beleértve a **kemoterápiás gyógyszereket**, az **immunrendszert legyengítő gyógyszereket** (úgynevezett immunszuppresszánsokat) vagy az **SM kezelésére szolgáló más gyógyszereket**;
- **a vesére ható gyógyszerek**, beleértve bizonyos **antibiotikumokat** (melyek a fertőzések kezelésére szolgálnak), **„vízhajtókat”** (*diuretikumokat*), **bizonyos fajtájú fájdalomcsillapítókat** (például ibuprofént és más hasonló gyulladásgátlókat, valamint vénynélkül megvásárolt gyógyszereket) és a **lítium-tartalmú gyógyszereket** is;
- Ha a RIULVY szedése közben bizonyos fajtájú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó vakcinákat) kap, fertőzés alakulhat ki Önnél, ezért ezt el kell kerülni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy más típusú védőoltásokat (*elölt kórokozókat tartalmazó vakcinákat*) kaphat-e.

Az alkohol hatása a RIULVY-re

A RIULVY bevitelét követő egy órában nem szabad nagy mennyiségű (50 ml-nél több), magas

alkoholtartalmú (több mint 30 térfogatszázalék alkoholt tartalmazó) szeszes italt, például párlatokat fogyasztani, mert az alkohol kölcsönhatásba lép ezzel a gyógyszerrel. Ez a gyomor gyulladásához (*gasztritiszhez*) vezethet, különösképpen azoknál, akik egyébként is hajlamosak rá.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Korlátozott információ áll rendelkezésre a gyógyszer magzatra gyakorolt hatásairól, ha terhesség alatt alkalmazzák. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha Ön terhes, kivéve, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával, és ez a gyógyszer egyértelműen szükséges az Ön számára.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a RIULVY hatóanyaga átjut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa tanácsot fog adni, hogy a szoptatást vagy a RIULVY alkalmazását függessze fel. Ennek során felméri, hogy mekkora előnnyel jár gyermeke számára a szoptatás, és hogy Önnek mekkora előnye származik a kezelésből.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RIULVY várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A RIULVY nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a RIULVY-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezdő adag:

A készítmény ajánlott kezdő adagja naponta kétszer 174 mg.

Ezt a kezdő adagot szedje az első 7 nap során, ezután szedje a szokásos adagot.

Szokásos adag:

Az ajánlott fenntartó adag naponta kétszer 348 mg.

A RIULVY szájon át alkalmazandó.

A kapszulákat egészben nyelje le, vízzel. Ne ossza fel, ne törje össze, ne oldja fel, szopogassa vagy rágja a kapszulát, mert ez fokozhat egyes mellékhatásokat.

A RIULVY-t étkezés közben vegye be – ez segíthet néhány nagyon gyakori (a 4. pontban felsorolt) mellékhatás enyhítésében.

Ha az előírtnál több RIULVY-t vett be

Ha túl sok kapszulát vett be, **azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát**. Az alábbi, 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonló tüneteket észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a RIULVY-t

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett vagy kihagyott adag pótlására.

Beveheti a kihagyott adagot, amennyiben legalább 4 órát hagy az adagok bevétele között. Ellenkező esetben várjon a következő tervezett adagjáig.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

PML és alacsonyabb limfocitaszám

A PML gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg (nem ismert).

A RIULVY csökkentheti a limfocitaszámot (a fehérvérsejtek egyik fajtája). Az alacsony fehérvérsejtszám miatt fokozódhat a fertőzések, köztük egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kockázata. A PML súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet. A PML 1–5 év kezelés után alakult ki, ezért kezelőorvosának a kezelés során továbbra is ellenőriznie kell az Ön fehérvérsejtszámát, és Önnek figyelnie kell a PML lent leírt lehetséges tüneteit. A PML kockázata nagyobb lehet, ha Ön korábban a szervezete immunrendszerének működését csökkentő gyógyszert szedett.

A PML tünetei hasonlóak lehetnek az SM kiújulásához. A tünetek közé a következők tartozhatnak: a test újonnan kialakuló vagy rosszabbodó féloldali gyengesége, elesettség, a látás, a gondolkodás és az emlékezet zavarai, zavartság vagy személyiségváltozás, beszédzavar vagy kommunikációs nehézség, amelyek több napig is tarthatnak.

Ezért nagyon fontos, hogy a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy SM betegsége rosszabbodik, vagy ha bármilyen új tünetet észlel a kezelés során. Továbbá, beszéljen partnerével vagy gondozójával, és tájékoztassa őket a kezeléséről. Előfordulhatnak olyan tünetek, amelyekre ön maga nem tud rájönni.

→ **Azonnal hívja orvosát, ha ezen tünetek bármelyikét észleli**

Súlyos allergiás reakciók

A súlyos allergiás reakciók gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg (nem ismert).

Az arc vagy a test bőrének *kipirosodása* egy nagyon gyakori mellékhatás. Ha azonban a kipirulást vörös kiütés vagy csalánkiütés kíséri, és az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- az arc, az ajak, a száj vagy a nyelv duzzanata (*angioödéma*)
- zihálás, légzési nehézség vagy légszomj (*diszpnoé, hipoxia*)
- szédülés vagy eszméletvesztés (*hipotenzió*)

akkor ez súlyos allergiás reakciót (*anafilaxiát*) jelenthet.

→ **Hagyja abba a RIULVY alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz.**

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből legalább 1 beteget érinthet)

- az arc vagy a test kipirosodása, melegség vagy forróság érzése, égő érzés vagy viszketés (*kipirulás*)
- laza széklet (*hasmenés*)
- rosszullét (*hányinger*)
- gyomorfájás vagy gyomorgörcsök

→ **Ha étkezés közben veszi be a gyógyszert, az enyhítheti a fenti mellékhatásokat.**

A ketonoknak nevezett, a szervezet által természetes úton előállított anyagok nagyon gyakran megjelennek a RIULVY-val kezelt betegek vizeletében.

Beszéljen kezelőorvosával arról, hogyan kezelje ezeket a mellékhatásokat. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját. Ne csökkentse az adagját, hacsak kezelőorvosa nem utasítja erre.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a belek hámrétegének gyulladása (*gasztroenteritisz*)
- hányás
- emésztési zavar (*diszpepszia*)
- a gyomornyálkahártya gyulladása (*gasztritisz*)
- emésztőrendszeri betegség;
- égő érzés;
- hőhullám, melegségérzet;
- bőrviszketés (*pruritusz*)
- bőrkiütés;
- rózsaszín vagy piros foltok a bőrön (*eritéma*)
- hajhullás (*alopécia*)

Mellékhatások, melyek a vérvizsgálatok vagy vizeletvizsgálatok eredményeiben jelentkezhetnek

- alacsony fehérvérsejtszám a vérben (*limfopénia, leukopénia*) A fehérvérsejtek számának csökkenése azt jelentheti, hogy a szervezete kevésbé tudja leküzdeni a fertőzéseket. Ha súlyos fertőzése, például tüdőgyulladása van, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- fehérje (*albumin*) a vizeletben
- a májenzimek (*GPT [ALAT], GOT [ASAT]*) szintjének megemelkedése a vérben

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók (*túlérzékenység*)
- a vérlemezkék számának csökkenése

Ritka (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- májgyulladás és a májenzimek szintjének emelkedése (*ALT vagy AST bilirubinnal kombinálva*)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- övsömör (herpesz zoster) a következő tünetekkel: hólyagok, égő, viszkető érzés vagy fájdalom a bőrön, jellemzően a felsőtest vagy az arc egyik oldalán, valamint egyéb tünetek, például a fertőzés korai szakaszában a láz és a gyengeség, amelyet zsibbadás, viszketés vagy erős fájdalommal járó vörös foltok megjelenése követ
- orrfolyás (*rinorrea*)

Gyermekek és serdülők (13 évesek vagy annál idősebbek)

A fent felsorolt mellékhatások gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak.

Néhány mellékhatás gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban fordult elő, mint felnőtteknél, például fejfájás, hasi vagy gyomortáji fájdalom, hányás, torokfájás, köhögés és fájdalmas menstruáció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti:

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RIULVY-t tárolni?

Ez a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A tartályon vagy a buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

HDPE tartályok esetén: Ne nyelje le a szárítószer-betéteket. A betét(ek)nek az összes kapszula beadásáig a tartályban kell maradniuk.

HDPE tartályok esetében: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.
oPA/Aumínium/PVC-Alumínium buboréksomagolás esetén: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RIULVY?

- **A hatóanyag** a tegomil-fumarát.
RIULVY 174 mg: 174,2 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.
RIULVY 348 mg: 348,4 mg tegomil-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz (E461i), kroszkarmellóz-nátrium (E466) (gyakorlatilag „nátriummentes”, lásd 2. pont), talkum, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (E470c), talkum, hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), trietil-citrát (E1505), metakrilsav-etil-akrilát kopolimer (1:1), poli(vinil-alkohol) (E1203), makrogol, zselatin (E428), titán-dioxid (E171), brillantkék FCF (E133), sárga vas-oxid (E172), sellak, kálium-hidroxid, propilén-glikol (E1520).

Milyen a RIULVY külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

HDPE tartályok

A RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula átlátszatlan fehér és világoskék színű, nyomtatott „174” jelzéssel ellátva, és 14 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésben kapható, tartályonként egy szárítószer-betéttel.

A RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula átlátszatlan világoskék színű, nyomtatott „348” jelzéssel ellátva, és 56 vagy 168 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésben kapható, tartályonként két szárítószer-betéttel.

Ne nyelje le a szárítószer-betét(ek)e)t.

oPA/Aumínium/PVC-Alumínium buboréksomagolás

A RIULVY 174 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula átlátszatlan fehér és világoskék színű, nyomtatott „174” jelzéssel ellátva, és 14 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésben kapható.

A RIULVY 348 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula átlátszatlan világoskék színű, nyomtatott „348” jelzéssel ellátva, és 56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Málta

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

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

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

Neuraxpharm Italy SpA
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: 2025 augusztusában

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.