

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 174,2 mg tegomilfúmarat (174 mg af tegomilfúmarati samsvarar 120 mg af dímetýlfúmarati)

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 348,4 mg tegomilfúmarat (348 mg af tegomilfúmarati samsvarar 240 mg af dímetýlfúmarati)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki.

174 mg magasýrupolin hörð hylki

Ljósblá og hvít magasýrupolin hörð gelatínhylki, stærð 0 um það bil 21 mm að lengd, með áprentað '174' með hvítu bleki á bol, sem inniheldur fölgular örtöflur.

348 mg magasýrupolin hylki, hörð

Ljósblá magasýrupolin hörð gelatínhylki, stærð 00 um það bil 24 mm að lengd, með áprentað '348' með hvítu bleki á bol, sem inniheldur fölgular örtöflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RIULVY er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 13 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð MS-sjúkdóms.

Skammtar

Upphafsskammtur er 174 mg tvisvar á dag. Eftir 7 daga skal auka skammtinn að ráðlögðum viðhaldsskammti, 348 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt á ekki að tvöfalda skammt. Sjúklingurinn má eingöngu taka skammtinn sem gleymdist ef hann lætur 4 klst. líða á milli skammta. Að öðrum kosti þarf sjúklingurinn að bíða fram að næsta áætlaða skammti.

Með því að minnka skammtinn tímabundið niður í 174 mg tvisvar á dag má hugsanlega draga úr húðroða og aukaverkunum frá meltingarvegi. Skipta skal aftur yfir í ráðlagðan viðhaldsskammt, 348 mg tvisvar á dag, innan eins mánaðar.

Taka skal tegomilfúmarat með fæðu (sjá kafla 5.2). Þol gegn húðroða eða aukaverkunum frá meltingarvegi kann að aukast með því að taka tegomilfúmarat inn með fæðu (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á tegomilfúmarati var útsetning sjúklinga 55 ára og eldri takmörkuð og fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri var ekki nægilegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2). Miðað við verkunarhátt virka efnisins liggja engar fræðilegar ástæður fyrir því að aðlaga skammta fyrir aldraða.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á tegomilfúmarati hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Samkvæmt klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum þarf ekki að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2). Þó skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Skammtar eru þeir sömu hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 13 ára og eldri. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 13 ára.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hylkið skal gleypa í heilu lagi. Ekki má kremja, brjóta, leysa upp, sjúga eða tyggja hylkið eða innihald þess þar sem sýruhjúpur örtaflnanna dregur úr ertandi áhrifum í meltingarvegi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Grunur um eða staðfest ágang fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tegomilfúmarat og dímetýlfúmarat umbrotna í mónómetýlfúmarat eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Búist er við að áhættan sem tengist tegomilfúmarati sé svipuð og greint hefur verið frá fyrir dímetýlfúmarat, jafnvel þó að mismunandi áhætta sem talin er upp hér að neðan hafi ekki öll komið í ljós fyrir tegomilfúmarat sérstaklega.

Blóðrannsóknir/mælingar

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá breytingum í nýrnaprófunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.8). Klínísk áhrif þessara breytinga eru ekki þekkt. Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín, köfnunarefni úr þvagefni í blóði og þvagrannsókn)

áður en meðferð hefst, eftir meðferð í 3 og 6 mánuði, með 6 til 12 mánaða millibili þar á eftir og eftir því sem klínískt á við.

Lifrarstarfsemi

Lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. hækkuð gildi lifrarensíma (≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda) og hækkun á heildarmagni gallrauða (≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda), geta orsakast af meðferð með dímetýlfúmarati. Einkenni geta komið fram eftir nokkra daga, eftir nokkrar vikur eða eftir lengri tíma. Komið hefur í ljós að aukaverkanir hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt. Ráðlagt er að meta amínótransferasa í sermi (t.d. alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT)) og heildarmagn gallrauða áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og eftir því sem klínískt á við.

Eitilfrumur

Sjúklingar sem fá meðferð með tegomilfúmarati geta þróað með sér eitilfrumnafæð (sjá kafla 4.8). Heildarblóðkornatalning, þar með talið á eitilfrumnafjölda, þarf að liggja fyrir áður en meðferð er hafin.

Ef eitilfrumnafjöldi er undir eðlilegum mörkum skal ljúka við að gera ítarlegt mat á hugsanlegum orsökum áður en meðferð er hafin. Tegomilfúmarat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með lítinn eitilfrumufjölda áður en meðferð hefst og því skal gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$).

Þegar meðferð hefur verið hafin þarf að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið á eitilfrumnafjölda, á 3 mánaða fresti.

Mælt er með aukinni árvekni vegna hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með eitilfrumnafæð eins og hér segir:

- Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$) lengur en í 6 mánuði samfelld.
- Hjá sjúklingum með viðvarandi miðlungi mikla lækkun á heildareitilfrumnafjölda $\geq 0,5 \times 10^9/l$ til $< 0,8 \times 10^9/l$ lengur en í 6 mánuði skal endurmeta jafnvægi ávinnings/áhættu meðferðar.
- Hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegra gilda eins og þau eru skilgreind með rannsóknarviðmiðum á hverjum stað er mælt með reglulegu eftirliti með heildareitilfrumnafjölda. Hafa skal í huga viðbótarþætti sem gætu aukið enn frekar hættu einstakra sjúklinga á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá undirkafla varðandi ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hér fyrir neðan).

Fylgjast skal með eitilfrumnafjölda þar til bati hefur náðst (sjá kafla 5.1). Þegar bati hefur náðst, en engir aðrir meðferðarkostir eru tiltækir, skal ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð með tegomilfúmarati á ný eftir að henni var hætt, vera byggð á klínísku mati.

Segulómun (MRI)

Grunngildi segulómunar þarf að liggja fyrir til hliðsjónar áður en meðferð er hafin (yfirleitt innan 3 mánaða). Íhuga skal þörf á frekari segulómun samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum í hverju landi. Íhuga má segulómun sem hluta af frekara eftirliti hjá sjúklingum sem teljast vera í aukinni áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef klínískt rökstuddur grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal sjúkdómsgreining tafarlaust gerð með segulómun.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.8). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking sem John-Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram með dímetýlfúmarati og öðrum lyfjum sem innihalda fúmarat þegar eitilfrumnafæð hefur verið til staðar (eitilfrumnafjöldi undir neðri mörkum eðlilegra gilda). Langvarandi miðlungsmikil til alvarleg eitilfrumnafæð virðist auka hættuna á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með dímetýlfúmarati, hins vegar er ekki hægt að útiloka áhættuna hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð.

Viðbótarþættir sem gætu átt þátt í aukinni hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar eitilfrumnafæð er til staðar eru:

- lengd meðferðar með tegomilfúmarati. Tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hafa komið fram eftir u.þ.b. 1 til 5 ára meðferð, þótt nákvæmt samband við lengd meðferðar sé óþekkt.
- mikil fækkun CD4+ og sérstaklega CD8+ T-frumna, sem gegna mikilvægu hlutverki í ónæmisvörnum líkamans (sjá kafla 4.8), og
- fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð (sjá hér fyrir neðan).

Læknar skulu meta sjúklinga sína til að ákvarða hvort einkenni þeirra bendi til starfstruflana í taugakerfi og ef svo er, hvort þessi einkenni séu dæmigerð fyrir MS-sjúkdóm eða bendi hugsanlega til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Við fyrstu einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með tegomilfúmarati og framkvæma þarf viðeigandi greiningarrannsóknir, meðal annars þarf að greina JCV DNA í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnunaraðferð (qPCR). Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð köstum MS-sjúkdóms. Dæmigerð einkenni sem tengjast ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru margbreytileg, aukast á nokkrum dögum eða vikum og eru m.a. aukið máttleysi í annarri hlið líkamans eða klunnalegar útlímahreyfingar, sjóntruflanir og breytt hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga. Læknar skulu sýna sérstaka árvekni gagnvart einkennum sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem sjúklingar taka jafnvel ekki eftir. Einnig skal ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina vegna þess að þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingurinn verður ekki var við.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur aðeins átt sér stað ef til staðar er JC-veiru smit. Hafa skal í huga að áhrif eitilfrumnafæðar á nákvæmni prófunar fyrir mótefni gegn JC-veiru hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dímetýlfúmarati. Einnig skal hafa í huga að neikvætt próf fyrir mótefni gegn JC-veiru (við eðlilegan eitilfrumnafjölda) útilokar ekki mögulegt JC-veiru smit síðar meir.

Ef sjúklingur fær ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu verður að stöðva notkun tegomilfúmarats fyrir fullt og allt.

Fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi tegomilfúmarats þegar sjúklingar hafa skipt úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð. Þáttur fyrri ónæmisbælandi meðferðar í þróun ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem nota tegomilfúmarat er hugsanlegur.

Tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hafa átt sér stað hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með natalízúmabi, en hjá þeim er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga þekkt áhætta. Læknar skulu vera meðvitaðir um að eitilfrumnafæð fylgir hugsanlega ekki tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem kemur fram eftir að meðferð með natalízúmabi var nýlega stöðvuð.

Auk þess kom meirihluti tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með dímetýlfúmarati fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ónæmistemprandi meðferð.

Þegar sjúklingar skipta úr annarri sjúkdómstemplandi meðferð yfir í meðferð með tegomilfúmarati skal taka tillit til helmingunartíma og verkunarháttar fyrri meðferðarinnar til þess að forðast viðbótaráhrif á ónæmiskerfið um leið og dregið er úr hættu á endurvirkjun MS-sjúkdómsins. Ráðlagt er að gera heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með tegomilfúmarati er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá „Blóðrannsóknir/mælingar“ hér fyrir ofan).

Alvarlega skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á tegomilfúmarati hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar þegar meðferð er íhuguð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Virkur alvarlegur sjúkdómur í meltingarfærum

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á tegomilfúmarati hjá sjúklingum með virkan alvarlegan sjúkdóm í meltingarfærum. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum.

Roði

Í klínískum rannsóknum reyndust 34% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati finna fyrir húðroða. Roðinn var vægur eða í meðallagi alvarlegur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fundu fyrir roða. Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við dímetýlfúmarat komi líklega fram fyrir tilstilli prostaglandína. Meðferð í stuttan tíma með 75 mg af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpaðri, gæti gagnast sjúklingum sem fá óbærilegan húðroða (sjá kafla 4.5). Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum dró úr tíðni og alvarleika húðroða meðan á inntöku stóð.

Af þeim 2.560 sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati í klínískum rannsóknum fundu 3 sjúklingar fyrir alvarlegum roðaeinkennum sem voru líklega ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislik viðbrögð. Þessar aukaverkanir voru ekki lífshættulegar en leiddu til sjúkráhússinnlagnar. Læknar sem ávísa og sjúklingar skulu hafa gætur á þessari hættu ef alvarleg húðroðaeinkenni koma fram (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Bráðafnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðafnæmis/bráðafnæmislíkra viðbragða eftir gjöf dímetýlfúmarats eftir markaðssetningu. Einkenni geta m.a. verið mæði, súrefnisskortur, lágrýstingur, ofnæmisbjúgur, útbrot eða ofsakláði. Verkunarháttur bráðafnæmis af völdum dímetýlfúmarats er ekki þekktur.

Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram eftir fyrsta skammtinn en geta einnig komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur og geta verið alvarlegar og lífshættulegar. Ráðleggja skal sjúklingum að hætta notkun tegomilfúmarats og leita tafarlaust læknishjálpur ef þeir fá einkenni bráðafnæmis. Ekki skal hefja meðferðina á ný (sjá kafla 4.8).

Sýkingar

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum með dímetýlfúmarati var tíðni sýkinga (60 % samanborið við 58 %) og alvarlegra sýkinga (2 % samanborið við 2 %) svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati og þeim sem fengu lyfleysu, í sömu röð.

Hins vegar, vegna ónæmisstýrandi eiginleika tegomilfúmarats (sjá kafla 5.1), skal íhuga að hætta meðferð með tegomilfúmarati og endurmeta ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin að nýju ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu. Gefa skal sjúklingum sem fá tegomilfúmarat fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga. Sjúklingar sem eru með alvarlegar sýkingar mega ekki hefja meðferð með tegomilfúmarati fyrr en sýkingin er horfin.

Tíðni alvarlegra sýkinga jókst ekki hjá sjúklingum sem voru með eítílfrumufjölda $< 0,8 \times 10^9/l$ eða $< 0,5 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.8). Ef meðferð er haldið áfram þegar miðlungsmikil eða alvarleg langvarandi

eitilfrumnafæð er til staðar er ekki hægt að útiloka hættuna á tækifærissýkingu, þ.m.t. ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá kafla 4.4, undirkaflann Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga).

Herpes zoster-sýkingar (ristill)

Tilfelli herpes zoster hafa komið upp með dímetýlfúmarati. Flest tilvikin voru ekki alvarleg, en þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum, þar á meðal dreifðri herpes zoster-sýkingu, augnristli, herpes zoster-sýkingu í eyra, herpes zoster-sýkingu í taugakerfi, herpes zoster mengisheilabólgu og herpes zoster mengismænubólgu. Þessar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur. Fylgjast skal með sjúklingum sem taka dímetýlfúmarat með tilliti til teikna og einkenna um herpes zoster-sýkingu, einkum þegar greint er frá samhliða eitilfrumnafæð. Ef herpes zoster-sýking kemur fram skal veita viðeigandi meðferð við herpes zoster-sýkingu. Íhuga skal stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar þar til sýkingin hefur gengið yfir (sjá kafla 4.8).

Upphaf meðferðar

Hefja skal meðferð smám saman til að draga úr tíðni roða og aukaverkana frá meltingarvegi (sjá kafla 4.2).

Fanconi-heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum Fanconi-heilkennis við notkun lyfja sem innihalda dímetýlfúmarat samhliða öðrum fúmarsýruesterum. Þar sem Fanconi-heilkennið er yfirleitt afturkræft er mikilvægt að greina það snemma og stöðva meðferð með tegomilfúmarati til að koma í veg fyrir skerta nýrnastarfsemi og beinmeyru. Helstu einkennin eru próteinmiga, sykursmiga (með eðlilegum blóðsykursgildum), amínósýrumiga (e. hyperaminoaciduria) og fosfatmiga (hugsanlega samhliða blóðfosfatskortu). Við versnun heilkennisins kunna að koma fram einkenni á borð við ofsamigu, ofþorsta og vöðvaslappleika í nærlægum vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur beinmeyra með blóðfosfatskortu og almennum beinverkjum, hækkun alkalísks fosfatasa í sermi og álagsbrot komið fram.

Mikilvægt er að hafa í huga að Fanconi-heilkenni getur komið fram án hækkaðra kreatínínigilda eða lækkaðs gauksútarhraða. Ef einkenni eru óljós skal íhuga Fanconi-heilkenni og framkvæma viðeigandi rannsóknir.

Börn

Öryggisnið lyfsins er í eðli sínu sambærilegt hjá börnum og fullorðnum og því eiga viðvaranir og varúðarráðstafanir einnig við um börn. Upplýsingar um magnbundinn mun eru í kafla 4.8.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Æxlishefjandi, ónæmisbælandi eða barksterameðferðir

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun tegomilfúmarats samhliða æxlishefjandi eða ónæmisbælandi meðferð og því skal gæta varúðar við notkun samhliða slíkrri meðferð. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi tengdist samhliða meðferð við köstum með barksteragjöf í bláæð í stuttum lotum ekki klínískt marktækri aukningu á sýkingum.

Bóluefni

Íhuga má gjöf dauðra bóluefna samkvæmt bólusetningaráætlunum í viðkomandi landi meðan á meðferð með tegomilfúmarati stendur. Í klínískri rannsókn á alls 71 sjúklingi með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum varð sambærileg ónæmissvörun (skilgreind sem ≥ 2 -föld aukning á mótetnatíter

eftir bólusetningu frá því fyrir bólusetningu) hjá sjúklingum sem fengu 240 mg tvisvar á sólarhring af dímetýlfúmarati í að minnsta kosti 6 mánuði (n=38) eða ópegýlerað interferón í að minnsta kosti 3 mánuði (n=33), við stífkrampaafriti (endursvarsmótefnavaka (recall antigen)) og við samtengdu meningókokka C fjölsykrubóluefni (nýjum mótefnavaka (neoantigen)), en ónæmissvörunin við mismunandi sermisgerðum af ósamtengdu 23-gildu pneumókokkafjölsykrubóluefni (T-frumu óháðum mótefnavaka) var breytileg í báðum meðferðarhópunum. Jákvæð ónæmissvörun skilgreind sem ≥ 4 -föld aukning á mótefnatíter við bóluefnunum þremur náðist hjá færri einstaklingum í báðum meðferðarhópunum. Örlítil tölulegur munur greindist á svörun við stífkrampaafriti og pneumókokkafjölsykrum af sermisgerð 3, ópegýleruðu interferóni í hag.

Engar klínískar niðurstöður liggja fyrir um verkun og öryggi notkunar lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem eru á meðferð með tegomilfúmarati. Lifandi bóluefnum gæti fylgt aukin áhætta á klínískri sýkingu og því skal ekki gefa þau sjúklingum sem fá meðferð með tegomilfúmarati nema í undantekningartilfellum, þegar þessi hugsanlega áhætta telst vera minni en hættan sem stafar að sjúklingi sem ekki fær bóluefni.

Aðrar fúmarínsýruafleiður

Forðast skal samhliða notkun annarra fúmarínsýruafleiðna (til staðbundinnar eða altækrar notkunar, t.d. dímetýlfúmarats) við meðferð.

Dímetýlfúmarat í mönnum umbrotnar að mestu af esterösum áður en það berst í blóðrás og umbrotnar enn frekar í hringrás þríkarboxýlsýru án áhrifa cytókróm P450 kerfisins (CYP). Hætta á lyfjamilliverkunum greindist ekki í *in vitro* CYP-hömlunar og -virkjunarrannsóknunum, p-glýkópróteinrannsókn eða rannsóknunum á próteinbindingu dímetýlfúmarats og mónómetylfúmarats (aðalumbrotsefni tegomilfúmarats og dímetýlfúmarats).

Áhrif annarra efna á dímetýlfúmarat

Klínískar prófanir voru gerðar á lyfjum sem venjulega eru gefin sjúklingum með MS-sjúkdóm, interferón beta-1a í vöðva og glatíramerasetat í vöðva, í leit að milliverkunum við dímetýlfúmarat. Þær höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf dímetýlfúmarats.

Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við dímetýlfúmarat komi líklega fram fyrir tilstilli prostaglandína. Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði gjöf 325 mg (eða jafngildi þeirra) af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpæðri, 30 mínútum áður en dímetýlfúmarat var tekið, annars vegar í fjóra daga og hins vegar í 4 vikur, ekki áhrif á lyfjahvörf dímetýlfúmarats. Íhuga skal mögulega áhættu meðferðar með asetýlsalisýlsýru áður en hún er notuð samhliða tegomilfúmarati hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum. Samfelld langtímanotkun (> 4 vikur) asetýlsalisýlsýru hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eiturvefni á nýru (svo sem amínóglýkósíði, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi gigtarlyfjum eða litíum) kann að auka hættu á aukaverkunum á nýru (t.d. próteinmigu, sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum sem nota tegomilfúmarat (sjá kafla 4.4 „Blóðrannsóknir/mælingar“).

Hóflæg neysla áfengis hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir dímetýlfúmarati og tengdist ekki auknum aukaverkunum. Forðast skal mikla neyslu óblandaðra sterkra áfengra drykkja (með meira en 30% áfengismagn) innan klukkustundar frá því að dímetýlfúmarat er tekið, þar sem áfengi getur aukið tíðni aukaverkana frá meltingarvegi.

Áhrif dímetýlfúmarats á önnur efni

Þó að ekki hafi verið gerðar rannsóknir með tegomilfúmarati sýndu *In vitro* CYP-virkjunarprófanir ekki fram á milliverkun dímetýlfúmarats og getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Þegar dímetýlfúmarat var gefið samtímis samsettu getnaðarvarnarlyfi til inntöku (norgestimati og etínýlestradíóli), í *in vivo* rannsókn, kom engin breyting fram sem skiptir máli fyrir útsetningu getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem innihalda önnur prógestógen, samt sem áður er ekki búist við að tegomilfúmarat hafi áhrif á útsetningu þeirra.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum við dímetýlfúmarat hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tegomilfúmarats á meðgöngu. Upplýsingar um notkun dímetýlfúmarats, hjá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna liggja fyrir (300-1.000 þunganir), og byggja þær á skrá yfir þunganir og tilkynningum eftir að lyfið kom á markað. Í skrá dímetýlfúmarats yfir þunganir var niðurstöðum safnað saman fyrir 289 þunganir sem skráðar voru hjá sjúklingum með MS sem voru útsettir fyrir dímetýlfúmarati. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir dímetýlfúmarati var 4,6 vikur eftir getnað með takmarkaða útsetningu eftir sjötu viku meðgöngu (44 þunganir). Útsetning fyrir dímetýlfúmarati svo snemma á meðgöngu bendir ekki til neinnar vansköpunar eða eiturvekana á fóstur/nýbura samborið við almennt þýði. Hætta af útsetningu fyrir dímetýlfúmarati í lengri tíma eða á síðari stigum meðgöngu er ekki þekkt.

Dýrarannsóknir með dímetýlfúmarati hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun tegomilfúmarats á meðgöngu. Þungaðar konur ættu ekki að nota tegomilfúmarat nema brýna nauðsyn beri til og hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fósttrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tegomilfúmarat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafa fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með tegomilfúmarati.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif tegomilfúmarats á frjósemi manna. Gögn úr forklínískum rannsóknum á öðru efni, dímetýlfúmarati, benda ekki til aukinnar hættu á minnkaðri frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tegomilfúmarat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Eftir inntöku umbrotna tegomilfúmarat og dímetýlfúmarat hratt í mónómetýlfúmarat áður en þau komast í blóðrásina, en aukaverkanir eru sambærilegar eftir umbrotið.

Samantekt á öryggismati

Algengustu aukaverkanirnar eru roði í húð (35%) og aukaverkanir frá meltingarvegi (þ.e. niðurgangur (14%), ógleði (12%), kviðverkir (10%), verkur ofarlega í kvið (10%)). Húðroði og aukaverkanir frá meltingarvegi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá sjúklingum sem finna fyrir roða og aukaverkunum frá meltingarvegi gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með dímetýlfúmarati. Algengustu aukaverkanir sem leiða til þess að meðferð er hætt (tíðni > 1%) hjá sjúklingum sem hljóta meðferð með dímetýlfúmarati eru húðroði (3%) og aukaverkanir frá meltingarvegi (4%).

Alls hafa 2.513 sjúklingar fengið dímetýlfúmerat í 2. og 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og klínískum rannsóknnum án samanburðar á tímabilum sem nema allt að 12 árum og með heildarútsetningu í 11.318 mannsár. Alls hafa 1.169 sjúklingar hlotið meðferð með dímetýlfúmarati í a.m.k. 5 ár og 426 sjúklingar hafa hlotið meðferð með dímetýlfúmerati í a.m.k. 10 ár. Niðurstöður klínískra rannsókna án samanburðar eru í samræmi við niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu.

Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknnum, öryggisrannsóknnum eftir markaðssetningu og aukaverkanatilkynningum eru sýndar í töflunni hér á eftir.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Tíðni aukaverkana hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkum:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Maga- og garnabólga	Algengar
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)	Tíðni ekki þekkt
	Herpes zoster (ristill)	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar
	Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
	Mæði	Tíðni ekki þekkt
	Súrefnisskortur	Tíðni ekki þekkt
	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sviðatilfinning	Algengar
Æðar	Roði í húð	Mjög algengar
	Hitasteypa	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefrennsli	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Verkur ofarlega í kvið	Mjög algengar
	Kviðverkir	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
	Meltingarónot	Algengar
	Magabólga	Algengar
	Meltingarkvilli	Algengar
Lifur og gall	Aukinn aspartatamínótransferasi	Algengar
	Aukinn alanínamínótransferasi	Algengar
	Liffraskemmdir af völdum lyfja	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Roðapöt	Algengar

	Hármissir	Algengar
Nýru og þvagfæri	Próteinmiga	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hitatilfinning	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Ketón í þvagi	Mjög algengar
	Albúmin í þvagi	Algengar
	Fækkun hvítra blóðkorna	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Roði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni húðroða (34% samanborið við 4%) og hitasteypu (7% samanborið við 2%) meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við lyfleysu. Roða er yfirleitt lýst sem húðroða eða hitasteypu en getur innifalið önnur einkenni (t.d. hitatilfinningu, húðroða, kláða og sviðatilfinningu). Roði kemur yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá þeim sjúklingum sem finna fyrir roða gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með dímetýlfúmarati. Roðinn var vægur eða í meðallagi alvarlegur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fundu fyrir roða. 3% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati hættu meðferð vegna húðroða. Alvarlegur roði, sem getur einkennst af roðapoti, útbrotum og/eða kláða, sást hjá minna en 1% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Tíðni aukaverkana frá meltingarvegi, t.d. niðurgangur (14% samanborið við 10%), ógleði (12% samanborið við 9%), verkur ofarlega í kvið (10% samanborið við 6%), kviðverkir (9% samanborið við 4%), uppköst (8% samanborið við 5%) og meltingartruflanir (5% samanborið við 3%) var meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Aukaverkanir frá meltingarvegi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá sjúklingum sem finna fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með dímetýlfúmarati. Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi voru þær vægar eða miðlungi alvarlegar. Fjögur prósent (4%) sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati hættu meðferð vegna aukaverkana frá meltingarvegi. Tíðni alvarlegra aukaverkana frá meltingarvegi, þar á meðal magabólgu og maga- og garnabólgu, var 1% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.2).

Lifrarstarfsemi

Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu var meirihluti sjúklinga með hækkun á lifrartransamínasa sem var < 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda. Aukin tíðni hækkunar á lifrartransamínösum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við þá sem fengu lyfleysu var aðallega á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Aukning á alanínámínótransferasa og aspartatamínótransferasa sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda greindist, í sömu röð, hjá 5% og 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% og 2% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati. $< 1\%$ hættu meðferð vegna hækkunar á lifrartransamínasa og hlutfallið var sambærilegt á milli sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati og þeim sem fengu lyfleysu. Ekki var tekið eftir hækkun á transamínösum sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda með samtímis aukningu á heildarmagni gallrauða sem var > 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Eftir markaðssetningu dímetýlfúmarats hefur verið greint frá hækkuðum gildum lifrarsíma og tilvikum lifrarskemmda af völdum lyfja (hækkun á transamínösum sem var ≥ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda með samtímis aukningu á heildarmagni gallrauða sem var > 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda), sem gekk til baka þegar meðferð með dímetýlfúmarati var hætt.

var á bilinu 3 mánuðir til 10 ár. Fjórir sjúklingar fengu alvarleg tilvik sem öll gengu til baka. Hjá flestum þátttakendum, þar á meðal þeim sem fengu alvarlega herpes zoster-sýkingu, var fjöldi eítílfrumna yfir eðlilegum neðri mörkum. Hjá flestum einstaklingum með eítílfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegra gilda á sama tíma, var eítílfrumnafæð talin miðlungsmikil eða alvarleg. Flest tilvik herpes zoster-sýkingar sem hafa sést eftir markaðssetningu teljast ekki alvarleg og svöruðu meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um heildareítílfrumufjölda (ALC) hjá sjúklingum með herpes zoster-sýkingar eftir markaðssetningu. Hins vegar voru flestir sjúklingar með eítílfrumnafæð sem var miðlungsmikil ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ til $< 0,8 \times 10^9/l$) eða alvarleg ($< 0,5 \times 10^9/l$ til $0,2 \times 10^9/l$) í þeim tilvikum þegar greint var frá þeim (sjá kafla 4.4).

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu mældist ketón í þvagi (1+ eða meira) hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati (45%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (10%). Engar óæskilegar klínískar afleiðingar komu fram í klínískum rannsóknum.

Gildi 1,25-dihýdroxývítamíns D lækkuðu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar lækkunar frá grunnildi á tveimur árum var 25% samanborið við 15%) og gildi paratýróíðhormóns (PTH) hækkaði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar lækkunar frá grunnildi á tveimur árum var 29% samanborið við 15%). Meðalgildi beggja þátta voru innan eðlilegra marka.

Skammvinn aukning á meðalfjölda eósínfíkla kom fram á fyrstu 2 mánuðum meðferðar.

Börn

Í 96 vikna opinni, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með virku lyfi fengu börn með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (n=7 á aldrinum 10 ára til allt að 13 ára og n=71 á aldrinum 13 ára til allt að 18 ára) meðferð með 120 mg tvisvar á dag í 7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag það sem eftir var meðferðarinnar. Öryggi hjá börnum virtist vera svipað því sem áður sást hjá fullorðnum sjúklingum.

Hönnun klínísku rannsóknarinnar hjá börnum var frábrugðin klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá fullorðnum. Því er ekki hægt að útiloka að hönnun klínísku rannsóknarinnar hafi haft áhrif á tölulegan mun á aukaverkunum á milli barna og fullorðinna.

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum oft ($\geq 10\%$) hjá börnum en hjá fullorðnum:

- Greint var frá höfuðverk hjá 28% sjúklinga sem fengu dímetýlfúmarat samanborið við hjá 36% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a.
- Greint var frá aukaverkunum frá meltingarvegi hjá 74% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við hjá 31% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a. Af þeim voru kviðverkir og uppköst algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru við notkun dímetýlfúmarats.
- Greint var frá aukaverkunum á öndunarfæri, brjósthol og miðmæti hjá 32% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a. Af þeim voru verkur í munnkoki og hósti algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru við notkun dímetýlfúmarats.
- Greint var frá tíðþrautum hjá 17% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati samanborið við hjá 7% sjúklinga sem fengu meðferð með interferoni beta-1a.

Í lítilli 24 vikna opinni rannsókn án samanburðar, hjá börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum á aldrinum 13 til 17 ára (120 mg tvisvar á dag í 7 daga og síðan 240 mg tvisvar á dag það sem eftir var meðferðarinnar; öryggisþýði; n=22), sem fylgt var eftir með 96 vikna framhaldsrannsókn

(240 mg tvisvar á dag; öryggisþýði; n=20), virtist öryggi hjá börnum svipað því sem sást hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í tilfellum ofskömmtnunar sem greint hefur verið frá voru einkennin sem lýst var í samræmi við þekktar aukaverkanir lyfsins. Ekki eru þekkt nein meðferðarúrræði til að auka útskilnað dímetýlfúmarats og ekkert þekkt mótefni er til. Komi til ofskömmtnunar er ráðlegt að hefja stuðningsmeðferð við klínískum einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX10

Verkunarháttur

Verkunarháttur meðferðaráhrifa tegomilfúmarats á MS-sjúkdóm er ekki að fullu kunnur. Tegomilfúmarat verkar í gegnum aðal virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að lyfhrifasvörun mónómetýlfúmarats sé aðallega fyrir tilstilli virkjunar Nrf2-umritunarboðleiða (e. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fjölgar viðtökum Nrf2-háðra andoxandi gena í sjúklingum (t.d. NAD(P)H dehydógenasa, kínón 1; [NQO1]).

Lyfhrif

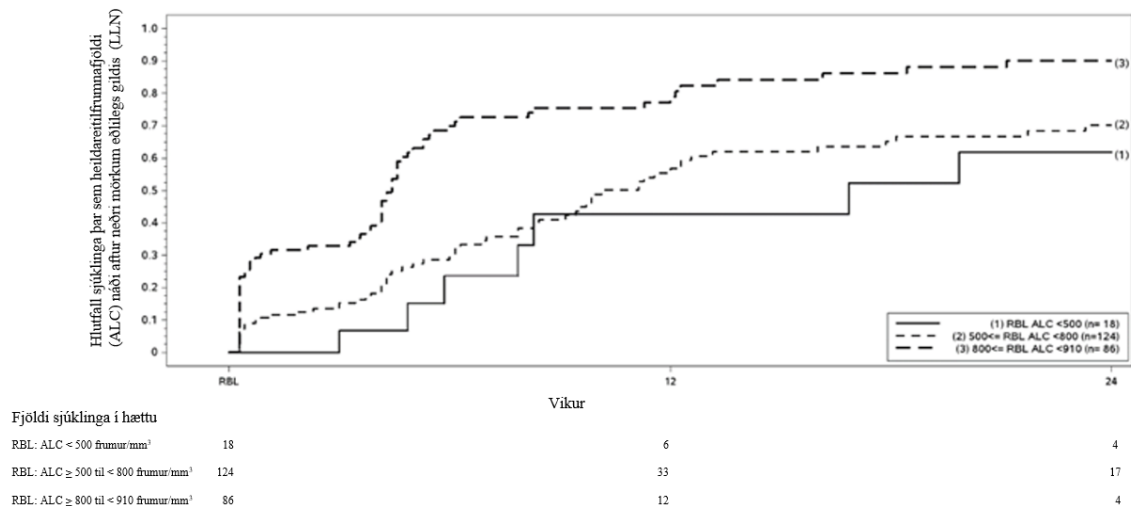
Áhrif á ónæmiskerfið

Dímetýlfúmarat sýndi bólguþendi og ónæmisstýrandi eiginleika í forklínískum og klínískum rannsóknum. Dímetýlfúmarat og mónómetýlfúmarat (aðalumbrotsefni dímetýlfúmarats og tegomilfúmarats) drógu verulega úr virkjun ónæmisfrumna og losun bólguþvetjandi cýtókína þar á eftir vegna bólguþreitir í forklínískum líkönum. Í klínískum rannsóknum hjá sórasjúklingum hafði dímetýlfúmarat áhrif á svipgerð eitilfrumna með því að draga úr losun bólguþvetjandi cýtókína (TH1, TH17) og örvaði bólguþendi framleiðslu (TH2). Dímetýlfúmarat sýndi lækningu áhrif í mörgum líkönum bólgu- og taugabólguþkemmda. Þegar meðferð hófst með dímetýlfúmarati, í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), minnkuðu meðalgildi eitilfrumna að meðaltali um u.þ.b. 30% af grunngildi fyrsta árið en náðu jafnvægi þar á eftir. Í þessum rannsóknum var fylgst með sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegra gilda (LLN, 910 frumur/mm³) sem hættu meðferð með dímetýlfúmarati með tilliti til þess hvort eitilfrumnafjöldi næði aftur neðri mörkum eðlilegra gilda.

Mynd 1 sýnir hlutfall sjúklinga sem áætlað er að nái neðri mörkum eðlilegra gilda byggt á Kaplan-Meier aðferðinni án langvarandi alvarlegrar eitilfrumnafæðar. Grunngildi fyrir bata (recovery baseline, RBL) var skilgreint sem síðasti heildareitilfrumnafjöldi (ALC) meðan á meðferð stóð áður en meðferð með dímetýlfúmarati var hætt. Áætlað hlutfall sjúklinga sem náðu neðri mörkum eðlilegra gilda (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/l$) í viku 12 og viku 24 sem voru með væga, miðlungsmikla eða alvarlega eitilfrumnafæð við grunngildi fyrir bata, er sýnt í töflu 1, töflu 2 og töflu 3 með 95 % öryggisbilum (pointwise

confidence intervals). Staðalskekkja Kaplan-Meier matsins á lifunarfallinu er reiknuð út með jöfnu Greenwoods.

Mynd 1: Kaplan-Meier aðferð; hlutfall sjúklinga sem náðu bata upp í ≥ 910 frumur/mm³, þ.e. neðri mörk eðlilegra gilda (LLN), frá grunnildi fyrir bata (RBL)



Tafla 1: Kaplan-Meier aðferð; hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegra gilda (LLN), sem voru með væga eitilfrumnafæð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með væga eitilfrumnafæð ^a	Í upphafi N=86	Vika 12 N=12	Vika 24 N=4
Hlutfall sem náði LLN (95 % öryggisbil)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 910 og ≥ 800 frumur/mm³ við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Tafla 2: Kaplan-Meier aðferð; hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegra gilda (LLN), sem voru með miðlungsmikla eitilfrumnafæð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með miðlungsmikla eitilfrumnafæð ^a	Í upphafi N=124	Vika 12 N=33	Vika 24 N=17
Hlutfall sem náði LLN (95 % öryggisbil)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 800 og ≥ 500 frumur/mm³ við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Tafla 3: Kaplan-Meier aðferð; hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegra gilda (LLN), sem voru með alvarlega eitilfrumnafæð við grunnildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með alvarlega eitilfrumnafæð ^a	Í upphafi N=18	Vika 12 N=6	Vika 24 N=4
Hlutfall sem náði LLN (95 % öryggisbil)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 500 frumur/mm³ við grunnildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Verkun og öryggi

Tegomilfúmarat og dímetýlfúmarat umbrotna hratt fyrir tilstilli esterasa áður en þau komast í blóðrásina í sama virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, eftir inntöku. Sýnt hefur verið fram á lyfjahvarfasamanburðarhæfni tegomilfúmarats við dímetýlfúmarat með greiningu á útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati (sjá kafla 5.2), þannig að búist er við að verkunarferlið sé svipað. Einnig var eðli, mynstur og tíðni aukaverkana sem greint var frá í báðum lykilrannsóknunum á jafngildi sambærilegt fyrir tegomilfúmarat og dímetýlfúmarat.

Klínískar rannsóknir með dímetýlfúmarati

Tvær 2 ára slembiraðaðar tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu (DEFINE með 1.234 sjúklingum og CONFIRM með 1.417 sjúklingum) voru framkvæmdar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS). Sjúklingar með ágengan MS-sjúkdóm tóku ekki þátt í þessum rannsóknum.

Sýnt var fram á verkun (sjá töflu 4) og öryggi hjá sjúklingum sem höfðu fötlunarstig á bilinu 0 til og með 5 samkvæmt EDSS-kvarða (Expanded Disability Status Scale) og höfðu fengið minnst 1 kast síðasta árið fyrir slembiröðunina eða höfðu samkvæmt segulómun á heila á síðustu 6 vikunum fyrir slembiröðun minnst eina meinsemd sem hleður upp gadólíníum (Gd+). Í CONFIRM rannsókninni var samanburður við glatíramerasetat með blindum rannsakanda (þ.e. læknir/rannsakandi í rannsókn sem bar mat á svörun við meðferð var blindaður).

Miðgildi grunngilda sjúklinga í DEFINE voru: aldur 39 ár, tímalengd sjúkdóms 7,0 ár og EDSS-fötlunarstig 2,0. Auk þess höfðu 16% sjúklinga EDSS-stig > 3,5, 28% fengu ≥ 2 köst árið á undan og 42% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-greiningunni höfðu 36% sjúklinga Gd+ meinsemdir þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 1,4).

Miðgildi grunngilda sjúklinga í CONFIRM voru: aldur 37 ár, tímalengd sjúkdóms 6,0 ár, EDSS-stig 2,5. Auk þess höfðu 17% sjúklinga EDSS-stig > 3,5, 32% fengu ≥ 2 köst árið á undan og 30% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-greiningunni höfðu 45% sjúklinga Gd+ meinsemdir þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 2,4).

Sjúklingar sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati sýndu klínískt mikilvæga og tölfræðilega marktæka lækkun á aðalendapunktinum í DEFINE rannsókninni, hlutfalli sjúklinga sem fékk köst á tveimur árum, og aðalendapunkti í CONFIRM rannsókninni, árlegri kastatíðni (ARR) í tvö ár.

Árleg kastatíðni fyrir glatíramerasetat var 0,286 og fyrir lyfleysu 0,401 í CONFIRM rannsókninni, sem samsvarar lækkun um 29% ($p=0,013$), sem er í samræmi við samþykktu lyfjatexta.

Tafla 4: Klínískir endapunktur og endapunktur segulómunar í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum

	DEFINE		CONFIRM		
	Lyfleysa	Dímetýl-fúmarat 240 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Dímetýl-fúmarat 240 mg tvisvar á dag	Glatíramera setat
Klínískir endapunktur^a					
Fjöldi sjúklinga	408	410	363	359	350
Árleg kastatíðni	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Tíðnihlutfall (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Kastahlutfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 12 vikur	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 24 vikur	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endapunktur segulómunar^b					
Fjöldi sjúklinga	165	152	144	147	161
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra eða nýstækkandi meinsemda á T2 á tveimur árum	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Meðalfjöldi (miðgildi) Gd+meinsemda á tveimur árum	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Líkindahlutfall (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra T1 seguldaufra meinsemda á tveimur árum	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Öll greining á klínískum endapunktum var samkvæmt meðferðaráætlun; ^b fyrir MRI-greininguna var MRI-hópur notaður

*P-gildi < 0,05; **P-gildi < 0,01; ***P-gildi < 0,0001; #ekki tölfræðilega marktækt

Alls tóku 1.736 hæfir sjúklingar með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) úr lykilrannsóknunum (DEFINE og CONFIRM) þátt í opinni, 8 ára framhaldsrannsókn án samiburðar (ENDORSE). Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta langtímaöryggi dímetýlfúmarats hjá sjúklingum með RRMS. Af 1.736 sjúklingum fékk um það bil helmingurinn (909, 52%) meðferð í 6 ár

eða lengur. 501 sjúklingur fékk samfellda meðferð með 240 mg af dímetýlfúmarati tvisvar á dag í öllum 3 rannsóknunum og 249 sjúklingar sem áður fengu lyfleysu í rannsóknum DEFINE og CONFIRM fengu 240 mg tvisvar á dag í ENDORSE rannsókninni. Sjúklingar sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag voru meðhöndlaðir í allt að 12 ár.

Í ENDORSE rannsókninni fékk meira en helmingur allra sjúklinga sem fengu 240 mg af dímetýlfúmarati tvisvar á dag ekki bakslag. Hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag í öllum þremur rannsóknum var leiðrétt árleg kastatíðni 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) í rannsóknunum DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) í ENDORSE rannsókninni. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með lyfleysu lækkaði leiðrétt árleg kastatíðni úr 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) í rannsóknunum DEFINE og CONFIRM í 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) í ENDORSE rannsókninni.

Í ENDORSE rannsókninni var meirihluti sjúklinga (> 75%) ekki með staðfesta versnun fötlunar (mæld sem 6 mánaða samfelld versnun fötlunar). Samanlagðar niðurstöður úr rannsóknunum þremur sýndu að sjúklingar sem fengu meðferð með dímetýlfúmarats voru með stöðuga og lága tíðni staðfestrar versnunar fötlunar með lítilsháttar meðaltalshækkun EDSS-stiga í ENDORSE. Niðurstöður úr segulómun (fram að ári 6 hjá 752 sjúklingum sem áður höfðu verið teknir inn í segulómunarhóp í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum) sýndu að meirihluti sjúklinga (u.þ.b. 90%) höfðu engar meinsemdir í heila sem hlaða upp Gd. Á þessum 6 árum hélst árlegur leiðréttur meðalfjöldi nýrra eða nýlega stækkandi T2 og nýrra T1 meinsemda lágur.

Verkun hjá sjúklingum með afar virkan sjúkdóm:

Í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum sást samræmi í áhrifum meðferðar á köst hjá undirhópi sjúklinga með afar virkan sjúkdóm en ekki súust skýr merki um áhrif á tímalengd samfelldrar versnunar fötlunar í 3 mánuði. Vegna hönnunar rannsókna var afar virkur sjúkdómur skilgreindur sem eftirfarandi:

- Sjúklingar sem fengu 2 eða fleiri köst á einu ári, höfðu eina eða fleiri meinsemdir í heila sem hlaða upp Gd samkvæmt segulómun (n=42 í DEFINE; n=51 í CONFIRM) eða,
- Sjúklingar sem ekki hafa svarað heilli og fullnægjandi meðferðarlotu (meðferð í minnst eitt ár) með beta-interferóni, hafa fengið að minnsta kosti 1 kast á undangengnu ári meðferðar og verið með minnst 9 segulskærar T2 meinsemdir á segulómun af höfði eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp Gd, eða sjúklingar sem hafa óbreytta eða aukna kastatíðni árið á undan samanborið við síðustu 2 ár (n=177 í DEFINE; n=141 í CONFIRM).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun tegomilfúmarats hjá börnum. Hins vegar, þar sem sýnt var fram á jafngildi tegomilfúmarats og dímetýlfúmarats hjá fullorðnum, er gert ráð fyrir, byggt á þessum niðurstöðum, að jafnmólar skammtar af tegomilfúmarati muni leiða til svipaðrar útsetningar á mónómetýlfúmarati hjá unglingum á aldrinum 13 til 17 ára sem eru með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum og sést í þessu þýði með dímetýlfúmarati.

Öryggi og virkni dímetýlfúmarats hjá börnum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum voru metin í slembiraðaðri, opinni, samanburðarrannsókn með virku lyfi (interferóni beta-1a) og samhliða hópum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum á aldrinum 10 ára til allt að 18 ára. Eitt hundrað og fimmtíu sjúklingum var slembiraðað til að fá dímetýlfúmarat (240 mg tvisvar á dag til inntöku) eða interferón beta-1a (30 µg í vöðva einu sinni í viku) í 96 vikur. Aðalendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem var án nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda samkvæmt segulómun af heila í 96. viku. Helsti aukaendapunkturinn var fjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda samkvæmt segulómun af heila eftir 96 vikur. Lýsandi tölfræði er sett fram þar sem engin staðfestingartilgáta var sett fram fyrirfram fyrir aðalendapunktinn.

Hlutfall sjúklinga í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT population) sem hafði engar nýjar eða nýlega stækkaðar segulskærar T2 meinsemdir í 96. viku samanborið við í upphafi var 12,8 % fyrir dímetýlfúmarat samanborið við 2,8 % í hópnum sem fékk interferón beta-1a. Meðalfjöldi nýrra eða nýlega stækkaðra segulskærra T2 meinsemda í 96. viku samanborið við í upphafi, aðlagð að fjölda T2

meinsemda og aldri (þýðisins sem ætlunin var að meðhöndla að undanskildum sjúklingum sem ekki höfðu farið í segulómun) í upphafi, var 12,4 fyrir dímetýlfúmarat og 32,6 fyrir interferon beta-1a.

Líkurnar á klínísku bakslagi voru 34 % í hópnum sem fékk dímetýlfúmarat og 48 % í hópnum sem fékk interferon beta-1a við lok 96 vikna opna rannsóknartímabilsins.

Öryggi notkunar með tilliti til aukaverkana hjá börnum (á aldrinum 13 ára til allt að 18 ára) sem fengu dímetýlfúmarat var í samræmi við það sem sést hafði hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Klínískar rannsóknir á tegomilfúmarati

Klínísk þróunaráætlun með hörðum hylkjum með tegomilfúmarati samanstendur af fjórum lyfjahvarfarannsóknum á heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Upphafsrannsóknin gerði kleift að lýsa öruggu skammtabili fyrir tegomilfúmarat, lýsingu á umbroti í mönnum og vali á endanlegri lyfjablöndu fyrir mikilvægar eftirfylgjandi jafngildisrannsóknir.

Þrjár lykilrannsóknirnar á jafngildi voru gerðar við ýmiss konar fæðisaðstæður. Allar þrjár rannsóknirnar voru af svipaðri hönnun og voru gerðar á svipuðum rannsóknarhópum heilbrigðra karlkyns og kvenkyns einstaklinga.

Tegomilfúmarat sem tekið er um munn umbrotnar hratt í fyrstu umferð með vatnsrofi með esterösum og umbreytist í virka aðalumbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, og óvirku umbrotsefnin. Tegomilfúmarat er ekki mælanlegt í plasma eftir inntöku. Því var allt jafngildismat á tegomilfúmarati framkvæmt með plasmaþéttni mónómetýlfúmarats.

Mat á lyfjahvörfum hefur metið útsetningu fyrir mónómetýl fúmarati eftir inntöku 348 mg af tegomilfúmarati og 240 mg af dímetýlfúmarati. Jafngildisrannsóknir voru gerðar með tegomilfúmarati við fastandi aðstæður, með fitu- og kalóríusnauðri máltíð (jafngildir því að borða léttu máltíð eða snarl) og með fitu- og kalóríuríkri máltíð. Gert er ráð fyrir að tegomilfúmarat gefi svipaða heildarverkun og öryggi og dímetýlfúmarat.

Frásög

Þar sem magasýruþolin hörð tegomilfúmarathylki innihalda örtöflur varðar með sýruhjúp hefst frásög ekki fyrr en þær eru komnar úr maga (yfirleitt innan einnar klukkustundar). Miðgildi T_{max} fyrir mónómetýlfúmarat við gjöf harðra tegomilfúmarathylkja er 2,0 klst. (á bilinu 0,75 til 5,0 klst.), þegar tegomilfúmarat er gefið á fastandi maga og 4,67 klst. (á bilinu 0,67 til 9,0 klst.), þegar tegomilfúmarat er gefið með mat. Eftir 348 mg stakan skammt sem gefinn var á fastandi maga eða með fæðu var meðalhámarksstyrkur mónómetýlfúmarats (C_{max}) 2.846,12 ng/ml og 1.443,49 ng/ml, í sömu röð. Heildarumfang útsetningar fyrir mónómetýl fúmarati (þ.e. AUC_{0-inf}) á fastandi maga eða með fæðu var 3.693,05 ng/ml*klst. og 3.086,56 ng/ml*klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Í heildina var hækkun C_{max} og AUC um það bil í réttu hlutfalli við skammt á því skammtabili sem var rannsakað (174,2 mg til 348,4 mg af stökum tegomilfúmaratskömmum).

Taka skal tegomilfúmarat með fæðu vegna aukins þols gegn húðroða og aukaverkunum í meltingarvegi (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál mónómetýlfúmarats í kjölfar inntöku 240 mg af dímetýlfúmarati er breytilegt, á milli 60 l og 90 l. Próteinbinding mónómetýlfúmarats í plasma manna var minni en 25 % og var ekki háð þéttni.

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar tegomilfúmarat í miklum mæli með esterösum, sem eru útbreiddir í meltingarveginum, blóði og vefjum, áður en það berst í útæðablóðrásina. Esterasaumbrot tegomilfúmarats framleiðir mónómetýlfúmarat, virka umbrotsefnið, og tetraetýlenglýkól sem óvirka aðalumbrotsefnið. Meðalútsetning fyrir tetraetýlenglýkóli (TTEG; mæld með AUC_{0-t}) er aðeins meiri en meðalútsetning fyrir mónómetýlfúmarati, um u.þ.b. 22%. Hjá mönnum hefur mónómetýl-fúmarýl-tetraetýlenglýkól-esterinn af fúmarsýru (FA-TTEG-MMF) og fúmarýl-tetraetýlenglýkóli (FA-TTEG) verið auðkennd sem tímabundin minniháttar umbrotsefni í plasma á ng/ml sviði. *In vitro* upplýsingar um S9 hluta úr lifur úr mönnum benda til þess að umbrot verði hratt í fúmarsýru, tetraetýlenglýkól og mónómetýlfúmarat, í sömu röð.

Enn frekari umbrot mónómetýlfúmarats eiga sér stað með esterösum og síðan í hringrás sítrónusýru án áhrifa sýtókróm P450 kerfisins (CYP). Fúmar- og sítrónusýra og glúkósi eru umbrotsefni mónómetýlfúmarats í plasma.

Brotthvarf

Mónómetýlfúmarat skilst aðallega út sem koltvísýringur í útöndunarlofti og aðeins snefilmagn finnst í þvagi. Lokahelmingunartími mónómetýlfúmarats er stuttur (um 1 klukkustund) og hjá flestum einstaklingum er ekkert mónómetýlfúmarat eftir í blóðrásinni eftir 24 klukkustundir.

Ekki er gert ráð fyrir uppsöfnun móðurlyfs eða mónómetýlfúmarats eftir fjölskammtameðferð með tegomilfúmarati við meðferðarskammta.

Brotthvarf tetraetýlenglýkóls (TTEG) úr plasma er með meðallokahelmingunartíma $\pm$ staðalfrávik að meðaltali $1,18 \pm 0,12$ klst. Brotthvarf tetraetýlenglýkóls er aðallega með þvagi.

Línulegt samband

Útsetning fyrir mónómetýlfúmarati eykst um það bil í skammtahlutfalli við staka skammta af tegomilfúmarati á skammtabilinu 174,2 mg til 348,4 mg sem rannsakað var, sem samsvarar skammtabili dímetýlfúmarats á bilinu 120 mg til 240 mg.

Línulegt skammtasamband við inntöku dímetýlfúmarats sýndi að tengd útsetning fyrir mónómetýlfúmarati eykst um það bil í réttu hlutfalli við fjölda skammta á því skammtabili sem var rannsakað, 49 mg til 980 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Samkvæmt niðurstöðum dreifigreiningar (ANOVA) var líkamsþyngd aðalstýribreyta útsetningar fyrir mónómetýlfúmarati (við C_{max} og AUC) hjá sjúklingum með RRMS en hún hafði ekki áhrif á mælingu öryggis og verkunar sem metin var í klínískum rannsóknum.

Kyn og aldur höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf mónómetýlfúmarats. Lyfjahlvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá 65 ára sjúklingum og eldri.

Börn

Lyfjahlvörf mónómetýlfúmarats eftir gjöf tegomilfúmarats hafa ekki verið rannsökuð. Lyfjahlvörf dímetýlfúmarats 240 mg tvisvar á dag voru metin í lítilli, opinni rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) á aldrinum 13 til 17 ára ($n=21$). Lyfjahlvörf dímetýlfúmarats hjá þessum unglingum voru í samræmi við það sem áður hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC $0-12$ klst: $3,62 \pm 1,16$ klst.mg/l, sem jafngildir heildar AUC á dag sem nemur $7,24$ klst.mg/l).

Þar sem sýnt var fram á jafngildi tegomilfúmarats og dímetýlfúmarats hjá fullorðnum, er gert ráð fyrir, byggt á þessum niðurstöðum, að jafnmólar skammtar af tegomilfúmarati muni leiða til svipaðrar útsetningar fyrir mónómetýlfúmarati hjá unglingum á aldrinum 13 til 17 ára sem eru með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum og sést í þessu þýði með dímetýlfúmarati.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki var lagt mat á lyfjahvörf hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem tegomilfúmarat og mónómetýlfúmarat umbrotna með esterösum án aðkomu CYP450 kerfisins voru lyfjahvörf ekki metin fyrir einstaklinga með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2. og 4.4)..

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytingar

Engar rannsóknir á eiturverkanir á erfðaeftni með tegomilfúmarati hafa verið gerðar.

Dímetýlfúmarat og mónómetýlfúmarat voru neikvæð í *in vitro* prófum (Ames, litningabrenslun í spendýrafrumum). Dímetýlfúmarat var neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófum í rottum.

Umbrotseftni manna FA-TTEG-MMF var neikvætt í AMES og *in vivo* samsettri smákjarna- og halastjörngreiningu hjá rottum.

Birtar upplýsingar um umbrotseftni TTEG í mönnum voru talðar neikvæðar í ýmsum *in vitro* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum og frumuerfðafæðilegum rannsóknum. Að auki sýndu tvær smákjarnaprófanir á músum (i.p.) og rottum (p.o.), í sömu röð, neikvæðar niðurstöður í allt að 5 g/kg.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tegomilfúmarats hafa verið gerðar.

Krabbameinsvaldandi áhrif dímetýlfúmarats voru athuguð í rannsóknum á músum og rottum í allt að tvö ár. Dímetýlfúmarat var gefið um munn í skömmtunum 25, 75, 200 og 400 mg/kg/dag fyrir mýs og 25, 50, 100 og 150 mg/kg/dag fyrir rottur.

Hjá músum jókst tíðni nýrnápíplukrabbameins við 75 mg/kg/dag, útsetningu (AUC) sem jafngildir ráðlögðum skammti fyrir menn. Hjá rottum jókst tíðni nýrnápíplukrabbameins og Leydig-frumu kirtilæxla í eistum við 100 mg/kg/dag, sem er um það bil tvöfalt meiri útsetning en ráðlagður skammtur fyrir menn. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður benda til áhættu fyrir menn.

Tíðni flöguþekjuæxlis og krabbameins í kirtlafríum hluta maga (vömb) jókst við samsvarandi útsetningu músa fyrir ráðlögðum skammti fyrir menn og útsetningu rottna undir ráðlögðum skammti fyrir menn (miðað við AUC). Vömb í nagdýrum hefur ekki samsvarandi líkamshluta í mönnum.

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum TTEG hafa verið gerðar. Útgefin ritrýni á etýlen-glýkólum með lágan mólþunga komst að þeirri niðurstöðu að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum TTEG sé lítil á grundvelli fjarveru æxla og æxlismyndunar í langvinnum nagdýrarannsóknum með etýlen-glýkóli og díetýlen-glýkóli, í sömu röð.

Eiturefnafræði

Í 90 daga samanburðarrannsókn á eiturefnafræði á rottum með tegomilfúmarati og dímetýlfúmarati sáust breytingar í maga (staðbundin/fjölhreiða þykkun; ofvöxtur í þekju sem ekki er kirtill), nýrum (pípulaga blákirningafjöld/frymisbólumyndun) og brisi (stýrður frumudauði þrúgufruma) hjá dýrum sem fengu meðferð með tegomilfúmarati og dímetýlfúmarati með svipaðri tíðni og alvarleika. Allar

tegomilfúmarat-tengdar niðurstöður gengu til baka í lok 28 daga tímabils án skömmunar (batatímabil), að undanskildum stýrðum frumudauða þrúgufrumna af lágmarks alvarleika í brisi hjá kvendýrum í tegomilfúmarat- og dímetýlfúmarat-hópum. Tíðni stýrðs frumudauða þrúgufruma í brisi í lok batatímabilsins var lægri hjá dýrum sem fengu tegomilfúmarat.

28 daga eiturefnarannsókn í bláæð með umbrotsefnum manna, FA-TTEG-MMF og FA-TTEG, sýndi engar aukaverkanir við útsetningu sem samsvaraði 8 – 9,7-földum C_{max} við hámarks ráðlagðan skammt í mönnum af tegomilfúmarati.

Rannsóknir voru gerðar með dímetýlfúmarati hjá nagdýrum, kaninum og öpum með lausn dímetýlfúmarats (dímetýlfúmarat í 0,8 % hýdroxýprópýlmetýlsellulósa) sem gefin var með magaslöngu. Rannsókn á langtíma eiturverkunum á hunda var gerð með gjöf hylkis um munn með dímetýlfúmarati.

Breytingar á nýrum greindust eftir endurtekna inntöku dímetýlfúmarats hjá músum, rottum, hundum og öpum. Endurnýjun þekjufrumna nýrnapipla, sem er merki um áverka, sást hjá öllum tegundum. Ofvöxtur nýrnapipla greindist hjá rottum sem fengu skammta á öllu æviskeiði þeirra (í tveggja ára rannsókn). Hjá hundum sem fengu daglega skammta af dímetýlfúmarati til inntöku í 11 mánuði, greindust reiknuð mörk fyrir barkarrýrnun við skammt sem var 3 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Hjá öpum sem fengu daglega skammta af dímetýlfúmarati til inntöku í 12 mánuði, greindist einstaka frumudrep í nýrum við skammt sem var 2 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Millivestrefjun og barkarrýrnun greindust við skammt sem var 6 sinnum hærri en ráðlagður skammtur miðað við AUC. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafa vægi fyrir menn.

Hrörnun sáðþekjuvefs sást í eistum hjá rottum og hundum. Niðurstöðurnar sáust við um það bil ráðlagðan skammt hjá rottum og þrefaldan ráðlagðan skammt hjá hundum (miðað við AUC). Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafa vægi fyrir menn.

Niðurstöður rannsókna sem stóðu í 3 mánuði eða lengur sýndu ofvöxt og siggmein í þekjufrumum flöguþekju, bólgu, flöguþekjuæxli og krabbamein í vömb músa og rottna. Vömb í músum og rottum hefur ekki samsvarandi líkamshluta í mönnum.

Eiturverkun á æxlun

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með tegomilfúmarati. Þegar karlrottum var gefið 75, 250 og 375 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati til inntöku, fyrir mökun og meðan á henni stóð hafði það ekki áhrif á frjósemi upp að hæsta skammti sem prófaður var (minnst tvöfaldur ráðlagður skammtur miðað við AUC). Þegar kvenrottum var gefið 25, 100 og 250 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati fyrir mökun og meðan á henni stóð og áfram að 7. degi meðgöngu greindist fækkun á fjölda stiga í gangferli á 14 dögum og aukning á fjölda dýra sem voru með langvarandi síðgangmál við hæsta skammt sem var prófaður (11 sinnum ráðlagður skammtur miðað við AUC). Hins vegar höfðu þessar breytingar ekki áhrif á frjósemi eða fjölda lífvænlegra fóstura.

Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fer í gegnum fylgjuhimnu inn í fósturblóð hjá rottum og kaninum og er hlutfall plasmabéttni fósturs samanborið við móður 0,48 til 0,64 hjá rottum og 0,1 hjá kaninum. Engin vansköpun sást fyrir neina skammta dímetýlfúmarats hjá rottum eða kaninum. Þegar ungafullum rottum var gefið 25, 100 og 250 mg/kg/dag af dímetýlfúmarati til inntöku á meðan líffæramyndun átti sér stað leiddi það til aukaverkana hjá móður við fjórfaldan ráðlagðan skammt miðað við AUC og lítillar þyngdar fósturs og seinkaðrar beinmyndunar (framristarbeina og smábeina afturútlíma) við elleufaldan ráðlagðan skammt miðað við AUC. Minnkuð þyngd fósturs og seinkuð beinmyndun töldust stafa af eiturverkunum á móður (minni líkamsþyngd og föðurneyslu).

Þegar ungafullum kaninum var gefið dímetýlfúmarat um munn, 25, 75 og 150 mg/kg/dag á meðan líffæramyndun átti sér stað hafði það engin áhrif á þroska fósturvísis/fósturs og leiddi til minni líkamsþyngdar móður við sjöfaldan ráðlagðan skammt og aukinnar tíðni fósturláta við sextánfaldan ráðlagðan skammt, miðað við AUC.

Þegar ungafullum og mjólkandi rottum var gefið dímetýlfúmarat til inntöku í skömmunum 25, 100 og 250 mg/kg/dag leiddi það til minni líkamsþyngdar F1 afkvæma og seinkun kynþroska hjá F1 karlkyns dýrum við ellefufaldan ráðlagðan skammt, miðað við AUC. Engin áhrif á frjósemi F1 afkvæmis komu fram. Minni líkamsþyngd afkvæma var talin stafa af eiturverkunum á móður.

Eiturverkanir á ung dýr

Engar eiturverkanarannsóknir á ungum dýrum hafa verið gerðar með tegomilfúmarati.

Tvær rannsóknir á eiturverkunum sem gerðar voru á ungum rottum sem fengu dímetýlfúmarat til inntöku daglega frá 28. degi eftir fæðingu og fram til 90-93 dags eftir fæðingu (jafngildir um það bil 3 ára og eldri hjá mönnum) sýndu svipaðar eiturverkanir á marklíffæri, þ.e. nýru og vömb eins og sást hjá fullorðnum dýrum. Í fyrstu rannsókninni hafði dímetýlfúmarat ekki áhrif á þroska, taugafræðilegt atferli eða frjósemi karlkyns og kvenkyns dýra við allt að stærsta skammti sem var 140 mg/kg/dag (um það bil 4,6-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um AUC hjá börnum). Á sama hátt sást engin áhrif á karlkyns æxlunarlíffæri og tengd líffæri við allt að stærsta skammti af dímetýlfúmarati sem var 375 mg/kg/dag í annarri rannsókninni á ungum karlkyns rottum (um það bil 15-falt það sem talið er vera AUC við ráðlagðan skammt fyrir börn). Hins vegar var minnkað steinefnainnihald beina og minnkuð beinþéttni lærleggs og lendaliða greinilegt hjá ungum karlkyns rottum. Breytingar á beinþéttni komu einnig fram hjá ungum rottum eftir inntöku díroxímelfúmarats, annars fúmarsýruesters sem umbrotnar *in vivo* í sama virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat. Mörk um engin merkjanleg áhrif (NOAEL) fyrir breytingar á beinþéttni hjá ungum rottum eru um það bil 1,5-falt það AUC sem talið er líklegt við ráðlagðan skammt fyrir börn. Tengsl eru hugsanleg á milli áhrifa á bein og minni líkamsþyngdar, en ekki er hægt að útiloka bein áhrif. Þessar niðurstöður varðandi bein hafa takmarkað mikilvægi fyrir fullorðna sjúklinga. Hvort þær skipta máli fyrir börn er ekki þekkt.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis (sýruhjúpaðar örtöflur)

Örkristallaður sellulósi (E460i)
Natríumkroskarmellósi (E466)
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat (E470b)
Hýprómellósi (E464)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Trietýlsítrat (E1505)
Metakrýlsýra – etýlakrýlatsamfjölliða (1:1) 30% dreifing
Pólývínýlalkóhól (E1203)
Makrógól
Gult járnnoxíð (E172)

Hylkiskel

Gelatín (E428)
Títantvíoxíð (E171)
Skærblátt FCF litarefni (E133)

Áletrun hylkis (hvítt letur)

Gljálakk

Kalíumhýdroxíð
Títantvíoxíð (E171)
Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

HDPE glös

30 mánuðir.

oPA/Ál/PVC-álþynnur

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

HDPE glös

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

oPA/ál/PVC-álþynnur

Geymið við lægri hita en 30 °C.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glös

Glös með barnaöryggislöki úr pólýprópýleni og þurrefnishylki (eitt hylki fyrir 174 mg og tvö hylki fyrir 348 mg).

174 mg magasýrupólin hylki: glas með 14 magasýrupólum hörðum hylkjum

348 mg magasýrupólin hylki: glös með 56 eða 168 (3x56) magasýrupólum hörðum hylkjum

Gleypið ekki þurkfnishylkið/hylkin.

oPA/ál/PVC-álþynnur

174 mg magasýrupólin hylki: pakkning með 14 magasýrupólum hörðum hylkjum.

348 mg magasýrupólin hylki: pakkning með 56 magasýrupólum hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Spánn
Sími: +34 93 475 96 00
Netfang: medinfo@neuraxpharm.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is/>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum. (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - GLAS****1. HEITI LYFS**

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki
tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 174,2 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Magasýrupolið hart hylki
14 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnishylkið. Hylkið á að vera í glasinu þar til öll lyfjahylkin hafa verið gefin.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1947/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RIULVY 174 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI - GLAS

1. HEITI LYFS

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki

tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 174,2 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Magasýrupolið hart hylki

14 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnishylkið. Hylkið á að vera í glasinu þar til öll lyfjahylkin hafa verið gefin.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1947/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA - ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki

tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 174,2 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Magasýrupolið hart hylki

14 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1947/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RIULVY 174 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - GLAS****1. HEITI LYFS**

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki
tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 348,4 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Magasýrupolið hart hylki
56 magasýrupolin hörð hylki
168 magasýrupolin hörð hylki (3x56)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnishylkið. Hylkið á að vera í glasinu þar til öll lyfjahylkin hafa verið gefin.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RIULVY 348 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI - GLAS****1. HEITI LYFS**

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki

tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 348,4 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Magasýrupolið hart hylki

56 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnishylkin. Hylkin eiga að vera í glasinu þar til öll lyfjahylkin hafa verið gefin.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - ÞYNNA

1. HEITI LYFS

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki
tegomilfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 348,4 mg af tegomilfúmarati.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Magasýrupolið hart hylki
56 magasýrupolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C .

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1947/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RIULVY 348 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki tegomilfúmarat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

RIULVY 348 mg magasýruþolin hörð hylki
tegomilfúmarat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki
tegomilfúmarat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RIULVY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RIULVY
3. Hvernig taka á RIULVY
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RIULVY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RIULVY og við hverju það er notað

Upplýsingar um RIULVY

RIULVY er lyf sem inniheldur virka efnið **tegomilfúmarat**.

Við hverju RIULVY er notað

RIULVY er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi (heila- og mænusiggi) með endurteknum köstum hjá sjúklingum 13 ára og eldri.

MS-sjúkdómur er langvinnur sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið, þar á meðal heila og mænu. MS-sjúkdómur með endurteknum köstum einkennist af endurteknum einkennum frá taugakerfinu (köstum). Einkennin eru mismunandi hjá hverjum og einum en á meðal þeirra eru yfirleitt erfiðleikar við göngu, tilfinning um jafnvægisleysi og sjónerfiðleikar (t.d. þokusýn eða tvísýni). Þessi einkenni geta horfið algjörlega að loknu kasti, en sum þeirra geta varað lengur.

Hvernig RIULVY verkar

Verkun RIULVY virðist koma í veg fyrir að varnarkerfi líkamans skaði heila og mænu. Hún kann einnig að fresta versnun MS-sjúkdóms.

2. Áður en byrjað er að nota RIULVY

Ekki má nota RIULVY

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tegomilfúmarati, tengdum efnum (sem kallast **fúmaröt fúmarsýruesterar**) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef grunur leikur á að þú sért með mjög sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga eða ef hún hefur verið staðfest.

Varnaðarorð og varúðarreglur

RIULVY kann að hafa áhrif á **fjölda hvítra blóðkorna, nýru og lifur**. Áður en byrjað er að nota

RIULVY mun lækinn taka blóðprufu til að athuga fjölda hvítra blóðkorna og ganga úr skugga um að nýru og lifur starfi eðlilega. Lækinn mun gera þessar prófanir reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef fjöldi hvítra blóðkorna minnkar meðan á meðferðinni stendur gæti lækinn íhugað að láta framkvæma viðbótarprófanir eða að hætta meðferðinni.

Ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna (t.d. máttleysi eða breytingar á sjón) eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn vegna þess að þetta geta verið einkenni um mjög sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er alvarlegur sjúkdómur sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða.

Leitið ráða hjá læknum áður en þú tekur RIULVY ef þú hefur:

- alvarlegan nýrnasjúkdóm
- alvarlegan **lifrarsjúkdóm**
- sjúkdóm í **maga** eða **görnum**
- alvarlega **sýkingu** (svo sem lungnabólgu)

Herpes zoster-sýking (ristill) kann að koma fram við meðferð með RIULVY. Í sumum tilvikum hafa komið fram alvarlegir fylgikvillar. **Þú átt að láta lækinn þinn vita** tafarlaust ef þig grunar að þú sért með einhver einkenni ristils.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum nýrnasjúkdómi sem kallast Fanconi-heilkenni við notkun lyfja til meðferðar við sóra (húðsjúkdómur) sem innihalda dímetýlfúmarat þegar þau eru gefin samhliða öðrum fúmarsýruesterum. Ef þú tekur eftir auknum þvaglátum, ert þyrstari og drekkur meira en venjulega, finnur fyrir auknum vöðvaslappleika, brýtur bein eða finnur fyrir almennum verkjum og óþægindum skaltu ræða við lækinn þinn eins fljótt og mögulegt er, svo hægt sé að rannsaka einkennin nánar.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 13 ára lyfið þar sem engar upplýsingar liggja fyrir í þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða RIULVY

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- lyf sem innihalda **fúmarsýruestera** (fúmaröt) sem notaðir eru til meðferðar við sóra;
- lyf sem hafa áhrif á **ónæmiskerfi líkamans**, þar á meðal **krabbameinslyf**, **ónæmisbælandi lyf** eða önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við **MS-sjúkdómi**;
- lyf sem hafa áhrif á **nýru**, þar á meðal sum **sýklalyf** (notuð við sýkingum), **vatnslosandi töflur** (*þvagræsilyf*), **ákveðnar gerðir verkjalyfja** (svo sem íbúprófen og önnur svipuð bólgueyðandi lyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils) og lyf sem innihalda **lítíum**;
- forðast ber að nota RIULVY samhliða tilteknum tegundum bóluefna (*lifandi bóluefna*) þar sem slíkt getur leitt til sýkingar. Lækinn mun gefa ráð um hvort gefa ætti aðrar tegundir bóluefna (*dauð bóluefni*).

RIULVY með áfengi

Forðast skal að neyta meira en lítils magns (meira en 50 ml) af sterkum áfengum drykkjum (með meira en 30% áfengismagni, t.d. brenndum drykkjum) innan klukkustundar frá því að RIULVY, er tekið, þar sem áfengi getur haft áhrif á lyfið. Slíkt gæti valdið bólgu í maga (*magabólgu*), sérstaklega hjá þeim sem þegar er hætt við magabólgu.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á ófætt barn ef það er notað á meðgöngu. Ekki

nota lyfið ef þú ert þunguð nema þú hafir rætt það við lækinn og lyfið sé hreinlega nauðsynlegt fyrir þig.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort virkt innihaldsefni RIULVY skilst út í brjóstamjólk. Læknirinn mun ráðleggja þér hvort þú ættir að hætta brjóstagið eða hætta að nota RIULVY. Í því felst að taka tillit til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að RIULVY hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

RIULVY inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á RIULVY

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Upphafsskammtur:

Ráðlagður upphafsskammtur er 174 mg tvisvar á dag.

Takið þennan upphafsskammt fyrstu 7 dagana og venjulegan skammt þar á eftir.

Venjulegur skammtur:

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 348 mg tvisvar á dag.

RIULVY er til inntöku.

Kyngið hverju hylki í heilu lagi með vatni. Ekki brjóta, mylja, leysa upp, sjúga eða tyggja hylkið þar sem slíkt gæti aukið tiltekna aukaverkanir.

Takið RIULVY inn með mat – það getur dregið úr mjög algengum aukaverkunum (taldar upp í kafla 4).

Ef tekinn er stærri skammtur af RIULVY en mælt er fyrir um

Ef þú tókst inn of mörg hylki skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Þú kannt að finna fyrir aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í kafla 4 hér fyrir neðan.

Ef gleymist að taka RIULVY

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Taka má skammtinn sem gleymdist ef minnst 4 tímar líða á milli skammta. Annars skal bíða þar til kemur að næsta skammti.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ágeng fjölhreðra innlyksuheilabólga og lægri eítílfurmnafjöldi

Ekki er hægt að meta tíðni ágengrar fjölhreðra innlyksuheilabólgu út frá fyrirbyggjandi gögnum (tíðni

ekki þekkt).

RIULVY getur lækkað fjölda eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna). Ef fjöldi hvítra blóðkorna er lítill getur það aukið líkur á sýkingu, þar á meðal hættu á mjög sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram eftir 1 til 5 ára meðferð og því á læknið að halda áfram að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna allan tímann sem meðferðin stendur yfir og þú átt að vera áfram vakandi fyrir hugsanlegum einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eins og lýst er hér fyrir neðan. Hættan á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu getur verið meiri ef þú hefur áður notað lyf sem skerða virkni ónæmiskerfis líkamans.

Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð MS-sjúkdómskasti. Á meðal einkenna geta verið nýtilkomið eða versnandi máttleysi öðrum megin í líkamanum, klaufska, breytingar á sjón, hugsun eða minni, ringlun eða breytingar á persónuleika eða tal- og samskiptaerfiðleikar sem vara lengur en í nokkra daga.

Þess vegna er mjög mikilvægt ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna eða ef þú tekur eftir einhverjum nýjum einkennum meðan á meðferð stendur, að þú talir við læknið eins fljótt og hægt er. Talaðu líka við maka þinn eða umönnunaraðila og upplýstu þau um meðferðina þína. Einkenni gætu komið fram sem þú tekur ekki eftir sjálf(ur).

→ **Hafðu samstundis samband við læknið ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Ekki er hægt að meta tíðni alvarlegra ofnæmisviðbragða út frá fyrirbyggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt).

Roði í andliti eða líkama er mjög algeng aukaverkun. Samt sem áður ef roði kemur fram ásamt rauðum útbrotum eða ofsakláða **og** einhver þessara einkenna koma fram:

- þroti í andliti, vörum, munni eða tungu (*ofnæmisbjúgur*)
- önghljóð, erfiðleikar við öndun eða mæði (*mæði, súrefnisskortur*)
- sundl eða meðvitundarleysi (*lágbrýstingur*)

Þá geta þetta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*).

→ **Hættu að taka RIULVY og hafðu tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- roði í andliti eða líkama, tilfinning um yl, hita, sviða eða kláða (*roði*)
- lausar hægðir (*niðurgangur*)
- ógleði
- magaverkur eða magakrampi

Taka lyfsins með mat kann að draga úr aukaverkunum hér að ofan

Efni sem nefnast ketónur, sem líkaminn framleiðir, koma mjög oft fram í þvagprufum á meðan RIULVY er notað.

Ræðið við læknið um hvernig best er að bregðast við þessum aukaverkunum. Læknið kann að minnka skammtinn. Ekki minnka skammtinn nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í slímhúð garna (*maga- og garnabólga*)
- uppköst
- meltingaróþægindi (*meltingartruflanir*)

- bólga í slímhúð maga (*magabólga*)
- meltingarkvilli
- sviðatilfinning
- hitasteypa, hitatilfinning
- kláði í húð
- útbrot
- bleikir eða rauðir deplar á húð (*roðapöt*)
- hármisssir

Aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagprufum

- lítið magn hvítra blóðkorna (*eitilfrumnafeð*, *hvítfrumnafeð*) í blóði. Fækkun hvítra blóðkorna gæti verið merki um að líkaminn eigi erfðara með að vinna bug á sýkingu. Ef þú ert með alvarlega sýkingu (svo sem lungnabólgu) skaltu tafarlaust leita til læknis.
- prótein (*albúmin*) í þvagi
- aukið magn lifrarensíma (*ALAT*, *ASAT*) í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð (*ofnæmi*)
- fækkun blóðflagna

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- bólga í lifur og aukið magn lifrarensíma (*ALAT* eða *ASAT* ásamt *gallrauða*)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- herpes zoster (ristill) með einkennum á borð við blöðrur, sviða, kláða eða verki í húð, venjulega bundið við aðra hliðina á efri hluta líkamans eða andlitsins, og önnur einkenni, svo sem hiti og slappleiki á fyrstu stigum sýkingarinnar, með dofa, kláða eða rauðum sársaukafullum blettum í kjölfarið
- *nefrennsli*

Börn (13 ára og eldri) og unglingar

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að ofan eiga einnig við um börn og unglinga. Tilkynnt var oftast um tiltekna aukaverkanir hjá börnum og unglingum heldur en hjá fullorðnum, t.d. höfuðverk, magaverk eða kviðverki, uppköst, verk í hálsi, hósta og sársaukafullar tíðir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RIULVY

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu eða þynnunni og umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir HDPE glös: Ekki gleypa þurrkefnishylkin. Hylki eiga að vera í glasinu þar til öll lyfjahylkin hafa verið gefin.

Fyrir HDPE glös: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir ál-ál-þynnupakkningu: Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í

apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RIULVY inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tegomilfúmarat.
RIULVY 174 mg: Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 174,2 mg af tegomilfúmarati.
RIULVY 348 mg: Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 348,4 mg af tegomilfúmarati.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (E461i), natríumkroskarmellósi (E466) (því sem næst natríumlaust, sjá kafla 2), talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470c), talkúm, hýprómellósi (E464), hýdroxýprópýlmetýlsellulósi (E463), trítýlsítrat (E1505), metakrýlsýra — etýlakrýlat samfjölíða (1:1), pólý(vínýlalkóhól) (E1203), makrógól, gelatín (E428), títantvíoxíð (E171), skærblátt FCF (E133), gult járnóxið (E172) gljálakk, kalíumhýdroxíð, própýlenglýkól.

Lýsing á útliti RIULVY og pakkningastærðir

HDPE glös

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki eru hvít ógegnsæ og ljósblá ógegnsæ og áletruð með „174“ og eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 14 magasýrupolin hörð hylki með einu þurrkhyli í hverju glasi.

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki eru ljósblá ógegnsæ og áletruð með „348“ og eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 56 eða 168 magasýrupolin hörð hylki með tveimur þurrkefnishylkjum í hverju glasi.

Gleypið ekki þurrkefnishylkið/-hylkin.

oPA/ál/PVC-álþynna

RIULVY 174 mg magasýrupolin hörð hylki eru hvít ógagnsæ og ljósblá ógagnsæ og áletruð með „174“ og eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 14 magasýrupolin hörð hylki.

RIULVY 348 mg magasýrupolin hörð hylki eru ljósblá ógegnsæ og áletruð með „348“ og fáanleg í pakkningum sem innihalda 56 magasýrupolin hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spain
Sími: +34 93 475 96 00
Netfang: medinfo@neuraxpharm.com

Framleiðandi

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

Kýpur

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spánn
Sími: +34 93 475 96 00
Netfang: medinfo@neuraxpharm.com

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu:
<https://www.ema.europa.eu>.