

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 174,2 mg tegomilo fumarato.
(174 mg tegomilo fumarato atitinka 120 mg dimetilfumarato)

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 348,4 mg tegomilo fumarato.
(348 mg tegomilo fumarato atitinka 240 mg dimetilfumarato)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė.

174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės.

Šviesiai mėlynos ir baltos skrandyje neirios kietosios želatinos kapsulės, 0 dydžio, maždaug 21 mm, ant korpuso baltu rašalu išspausdinta „174“, kuriose yra šviesiai geltonos minitablės.

348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Šviesiai mėlynos skrandyje neirios kietosios želatinos kapsulės, 00 dydžio, maždaug 24 mm dydžio, ant korpuso baltu rašalu išspausdintas „348“, kuriose yra šviesiai geltonos minitablės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

RIULVY skirtas suaugusiems ir vaikams pacientams (13 metų amžiaus ir vyresniems), recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės (RRIS) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradamas nuolatos stebint gydytojui, turinčiam išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Dozavimas

Pradinė dozė yra po 174 mg du kartus per parą. Po 7 dienų dozė didinama iki rekomenduojamos po 348 mg du kartus per parą skiriamos palaikomosios dozės (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pacientas praleido dozę, negalima vartoti dvigubos dozės. Praleistą dozę pacientas gali suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo lieka bent 4 valandų laikotarpis. Priešingu atveju pacientas turi palaukti, kol ateis laikas išgerti kitą įprastą dozę.

Laikinais sumažinus dozę iki po 174 mg du kartus per parą, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su odos paraudimu ir virškinimo trakto sutrikimais, gali pasireikšti rečiau. Per 1 mėnesį reikėtų vėl pradėti vartoti rekomenduojamą palaikomąją dozę po 348 mg du kartus per parą.

Tegomilo fumaratą reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Tokiu atveju tegomilo fumaratas geriau toleruojamas tiems pacientams, kuriems pasireiškia odos paraudimas ar nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Atliekant klinikinius tegomilo fumarato tyrimus dalyvavo ribotas 55 metų ir vyresnių pacientų skaičius, o 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų (žr. 5.2 skyrių). Remiantis veikliosios medžiagos veikimo būdu, teorinių priežasčių senyviems pacientams skirti kitokią dozę nėra.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Tegomilo fumarato poveikis pacientams, kuriems sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, nebuvo ištirtas. Remiantis klinikinės farmakologijos tyrimų duomenimis, vaistinio preparato dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Būtina imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, sergančius sunkiu inkstų arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Dozavimas suaugusiesiems bei 13 metų amžiaus ir vyresniems vaikams yra toks pat. Turimi duomenys pateikiami 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 13 metų amžiaus vaikams dar neištirti.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą. Kapsulės ar jos turinio negalima smulkinti, dalyti, tirpinti, čiulpti ar kramtyti, nes enterinė minitablečių plėvelė saugo žarnyną nuo sudirginimo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Įtarta arba patvirtinta progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Per burną pavartoti tegomilo fumaratas ir dimetilfumaratas metabolizuojami į monometilfumaratą (žr. 5.2 skyrių). Tikimasi, kad su tegomilo fumaratu susijusi rizika bus panaši į tą, kuri buvo pranešta vartojant dimetilfumaratą, nors ne visi toliau išvardyti pavojai buvo pastebėti konkrečiai vartojant tegomilo fumaratą.

Kraujo ir laboratoriniai tyrimai

Inkstų funkcija

Klinikiniuose tyrimuose pacientams, kurie buvo gydyti dimetilfumaratu, buvo nustatyta laboratorinių inkstų tyrimų rezultatų pokyčių (žr. 4.8 skyrių). Klinikinė šių pokyčių reikšmė nežinoma. Inkstų funkcijos rodmenis (pvz., kreatinino kiekį, šlapalo kiekį kraujyje ir šlapimo tyrimą) rekomenduojama

ištirti prieš pradedant skirti gydymą, praėjus 3 bei 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios, o po to kas 6–12 mėnesių ir kai kliniškai reikalinga.

Kepenų funkcija

Gydant dimetilfumaratu, vaistinis preparatas gali sukelti kepenų pažeidimų, tarp jų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (≥ 3 kartus viršijantį viršutinę normos ribą (VNR)) ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimą (≥ 2 VNR). Pokyčiai gali pasireikšti po kelių dienų, savaitių arba vėliau. Pastebėta, kad nepageidaujamos reakcijos išnyko nutraukus gydymą. Aminotransferazių (pvz., alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST)) aktyvumo ir bendrojo bilirubino kiekio serume rodmenis rekomenduojama ištirti prieš pradedant gydymą ir gydymo metu, kai kliniškai reikalinga.

Limfocitai

Pacientams, kurie buvo gydyti tegomilo fumaratu, gali pasireikšti limfopenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant gydymą tegomilo fumaratu, privalo būti atliktas bendrasis kraujo tyrimas, įskaitant limfocitus.

Jei nustatoma, kad limfocitų kiekis yra mažiau normos ribų, prieš pradedant gydymą būtina nuodugnai įvertinti galimas priežastis. Tegomilo fumarato poveikis pacientams, kurių limfocitų skaičius kraujyje buvo sumažėjęs iki tyrimo pradžios, nebuvo ištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių. Tegomilo fumarato negalima skirti pacientams, kuriems yra sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pradėjus gydymą, bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant limfocitus, privaloma atlikti kas 3 mėnesius.

Pacientus, kuriems yra limfopenija, rekomenduojama atidžiau stebėti dėl padidėjusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) rizikos:

- Dėl padidėjusios PDL rizikos gydymą reikia nutraukti pacientams, kuriems užsitęsusi sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$) tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius.
- Pacientams, kuriems nuolatinis vidutinio sunkumo absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,8 \times 10^9/l$ tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius, gydymo naudos ir rizikos santykį reikia įvertinti iš naujo.
- Pacientams, kurių limfocitų skaičius yra mažesnis nei apatinė normos riba (ANR), nustatyta pagal vietinės laboratorijos normos intervalo ribas, rekomenduojama reguliariai stebėti absoliutų limfocitų skaičių. Reikia atsižvelgti į papildomus veiksnius, kurie gali toliau didinti individualią PDL riziką (žr. tolesnį poskyrį apie PDL).

Limfocitų skaičių būtina stebėti tol, kol jis atsistato (žr. 5.1 skyrių). Šiam skaičiui atsistačius ir nesant alternatyvių gydymo galimybių, sprendimai atnaujinti ar neatnaujinti gydymą tegomilo fumaratu po to, kai jis buvo nutrauktas, turi remtis klinikiniu sprendimu.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

Prieš pradedant gydymą tegomilo fumaratu, turi būti prieinami pradinio MRT tyrimo (paprastai atlikto ne seniau nei prieš 3 mėnesius) duomenys, kuriais būtų galima remtis. Tolesnių MRT skenavimo procedūrų poreikis turi būti svarstomas atsižvelgiant į nacionalines ir vietines rekomendacijas. MRT gali būti svarstoma kaip atidesnio pacientų, kuriems manomai yra didesnė rizika susirgti PDL, stebėjimo proceso dalis. Jei kliniškai įtariama, kad pacientas serga PDL, diagnostikos tikslais būtina nedelsiant atlikti MRT tyrimą.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo pranešta apie PDL dimetilfumarato gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). PDL yra oportunistinė infekcija, sukeliamą Džono-Kanिंगemo viruso (*John-Cunningham virus*, JCV), kuri gali būti mirtina arba gali sukelti sunkią negalią.

PDL atvejų pasireiškė vartojant dimetilfumaratą ir kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra fumaratų, pacientams, kuriems buvo limfopenija (limfocitų skaičius žemiau ANR). Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumaratą, tačiau rizikos negalima atmesti ir pacientams, kuriems yra lengva limfopenija.

Toliau pateikiami papildomi veiksniai, kurie gali prisidėti prie padidėjusios PDL rizikos sergant limfopenija:

- gydymo tegomilo fumaratu trukmė. PDL atvejai pasireiškė po maždaug 1–5 metų gydymo, nors konkretus ryšys su gydymo trukme nėra žinomas;
- labai sumažėję CD4+ ir ypač CD8+ T ląstelių kiekiai, kurie yra svarbūs imunologinei apsaugai (žr. 4.8 skyrių);
- ankstesnis gydymas imunosupresantais ar imunomoduliatoriais (žr. toliau).

Gydytojai turėtų įvertinti savo pacientus, kad nustatytų, ar simptomai rodo neurologinę disfunkciją ir, jei taip, ar šie simptomai yra būdingi IS, ar galbūt rodo PDL.

Atsiradus pirmam PDL būdingam požymiui arba simptomui, reikia nutraukti gydymą tegomilo fumaratu ir atlikti atitinkamus diagnostinius įvertinimus, įskaitant JCV DNR nustatymą smegenų skystyje kiekybiniu polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu. PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimo simptomus. Būdingi su PDL susiję simptomai yra įvairūs, progresuojantys per kelias dienas ar savaites, jie apima progresuojantį silpnumą vienoje kūno pusėje arba galūnių nerangumą, regos sutrikimą ir mąstymo, atminties bei orientacijos pokyčius, sukeliančius sumišimą ir asmenybės pokyčius. Gydytojai turėtų ypač atidžiai stebėti, ar nėra PDL galinčių reikšti simptomų, kurių pacientas gali nepastebėti. Pacientams taip pat reikia rekomenduoti informuoti savo partnerį ar globėjus apie savo gydymą, nes jie gali pastebėti simptomus, kurių pats pacientas nepastebi.

PDL gali išsivystyti tik esant JCV infekcijai. Reikia atsižvelgti į tai, kad limfopenijos įtaka antikūnų prieš JCV tyrimo kraujo serume tikslumui dimetilfumaratu gydytiems pacientams tirta nebuvo. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad neigiamas antikūnų prieš JCV tyrimas (esant normaliam limfocitų skaičiui) nereiškia, kad nėra paskesnės JCV infekcijos galimybės.

Jeigu pacientui išsivysto PDL, tegomilo fumarato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Ankstesnis gydymas imunosupresiniais arba imunomoduliaciniais vaistiniais preparatais

Tyrimų, skirtų tegomilo fumarato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais buvo keičiamas į gydymą, neatlikta. Yra galima ankstesnio gydymo imunosupresiniais vaistiniais preparatais įtaka PDL vystymuisi tegomilo fumaratu gydomiems pacientams.

PDL atvejai pasireiškė pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi natalizumabu, kurio keliama PDL rizika yra nustatyta. Gydytojai turėtų žinoti, kad PDL atvejais, pasireiškusiais neseniai nutraukus natalizumabo vartojimą, limfopenijos gali nebūti.

Be to, dauguma patvirtintų PDL atvejų, vartojant dimetilfumaratą, pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas imunomoduliacinis gydymas.

Kai pacientams gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais yra keičiamas į gydymą tegomilo fumaratu, būtina atsižvelgti į kitų vaistinių preparatų pusinės eliminacijos laiką ir veikimo mechanizmą, kad būtų išvengta papildomo imuninio poveikio, kartu sumažinant išsėtinės sklerozės (IS) ligos reaktyvacijos riziką. Prieš skiriant tegomilo fumaratą ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (žr. ankstesnį poskyrį „Kraujo ir laboratoriniai tyrimai“).

Sunkūs inkstų arba kepenų veiklos sutrikimai

Tegomilo fumarato poveikis pacientams, kuriems yra sunkios formos inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas, nebuvo ištirtas. Todėl sprendžiant apie šių pacientų gydymą, reikia būti atsargiems (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios formos aktyvi virškinimo trakto liga

Tegomilo fumaratas netirtas pacientams, sergantiems sunkia aktyvia virškinimo trakto liga. Todėl, tokiems pacientams reikia būti atsargiems.

Odos paraudimas

Klinikinių tyrimų metu odos paraudimas pasireiškė 34 % dimetilfumaratu gydytų pacientų. Daugumai pacientų odos paraudimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys rodo, kad tikėtina, jog su dimetilfumaratu susijusį odos paraudimą sukelia prostaglandinas. Trumpas gydymo 75 mg dozės ne enterine plėvele dengtomis acetilsalicilo rūgšties tabletėmis kursas gali būti naudingas pacientams, kuriems pasireiškia netoleruojamas odos paraudimas (žr. 4.5 skyrių). Dviejų tyrimų su sveikais savanoriais metu vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu ilgainiui odos paraudimas pasireiškė rečiau ir jo intensyvumas buvo mažesnis.

3 pacientams iš visų 2 560 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ir dimetilfumaratu gydytų pacientų, pasireiškė sunkūs odos paraudimo simptomai, kurie galimai buvo padidėjusio jautrumo arba anafilaktoidinės reakcijos. Šios nepageidaujamos reakcijos nebuvo pavojingos gyvybei, tačiau pacientai buvo hospitalizuoti. Gydytojai ir pacientai turėtų žinoti apie tokią galimybę pasireiškus sunkiai odos paraudimo reakcijai (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Anafilaksinės reakcijos

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, po dimetilfumarato vartojimo buvo nustatyti anafilaksijos ar anafilaktoidinės reakcijos atvejai. Jų simptomai gali būti dispnėja, hipoksija, hipotenzija, angioneurozinė edema, bėrimas arba dilgėlinė. Dimetilfumarato sukeliamos anafilaksijos mechanizmas nežinomas.

Reakcijos paprastai pasireiškia po pirmosios dozės vartojimo, tačiau taip pat gali pasireikšti bet kada gydymo metu, ir jos gali būti sunkios bei pavojingos gyvybei. Pacientams reikia nurodyti nutraukti tegomilo fumarato vartojimą ir kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei pasireiškė anafilaksijos požymių arba simptomų. Negalima pradėti gydymo iš naujo (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijos

III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose infekcijų dažnis (60 % palyginti su 58 %) ir sunkių infekcijų dažnis (2 % palyginti su 2 %) buvo panašūs tarp pacientų, kuriems buvo skiriamas atitinkamai dimetilfumaratas arba placebo.

Tačiau dėl imunomoduliacinių tegomilo fumarato savybių (žr. 5.1 skyrių), jei pacientui pasireiškia sunki infekcija, būtina apsvaistyti, ar nereikėtų laikinai nutraukti gydymo tegomilo fumaratu, ir pakartotinai įvertinti naudą bei riziką prieš atnaujinant gydymą. Tegomilo fumaratą vartojantiems pacientams turi būti paaiškinta, kad apie infekcijos simptomus reikia pranešti gydytojui. Sunkiomis infekcijomis sergantys pacientai neturi būti pradedami gydyti tegomilo fumaratu, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

Sunkios infekcijos nebuvo dažnesnės pacientams, kurių limfocitų kiekis buvo $< 0,8 \times 10^9/L$ arba $< 0,5 \times 10^9/L$ (žr. 4.8 skyrių). Jei gydymas tęsiamas vidutinio sunkumo arba sunkios ilgalaikės limfopenijos atveju, negalima atmesti oportunistinės infekcijos, įskaitant PDL, rizikos (žr. 4.4 skyriaus poskyryje apie PDL).

Juostinės pūslelinės infekcijos

Juostinės pūslelinės atvejų pasitaikė vartojant dimetilfumaratą. Dauguma atvejų buvo nesunkūs, tačiau buvo pranešta apie sunkius atvejus, įskaitant išsivysčiusią juostinę pūslelinę, juostinės pūslelinės sukeltą akių ligą, juostinės pūslelinės sukeltą ausų ligą, juostinės pūslelinės neurologinę infekciją, juostinės pūslelinės sukeltą meningoencefalitą ir herpes zoster meningomielitą. Šie reiškiniai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu. Reikia stebėti dimetilfumaratą vartojančius pacientus, ar nėra juostinės pūslelinės požymių ir simptomų, ypač kai yra pranešta apie jiems kartu esančią limfocitopeniją. Pasireiškus juostinei pūslelinei, reikia skirti tinkamą juostinės pūslelinės gydymą. Apsvarstykite galimybę pertraukti pacientų, kuriems yra sunkių infekcijų, gydymą, kol infekcija bus išgydyta (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo pradžia

Gydymą reikia pradėti palaipsniui, kad mažiau pasireikštų odos paraudimas ir nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (žr. 4.2 skyrių).

Fankoni (Fanconi) sindromas

Buvo pranešta apie Fankoni sindromo atvejus, pasireiškusius vartojant vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato kartu su kitais fumarato rūgšties esteriais. Ankstyva Fankoni sindromo diagnozė ir gydymo tegomilo fumaratu nutraukimas yra svarbūs siekiant išvengti inkstų funkcijos sutrikimo ir osteomaliacijos pradžios, nes sindromas paprastai būna grįžtamas. Svarbiausi požymiai yra proteinurija, gliukozurija (kai cukraus koncentracijos kraujyje yra normalios), hiperaminoacidurija ir fosfaturija (gali būti kartu su hipofosfatemija). Progresavimas gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip poliurija, polidipsija ir proksimalinių raumenų silpnumas. Retais atvejais gali pasireikšti hipofosfateminė osteomaliacija su nelokaliuotu kaulų skausmu, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujo serume ir stresiniai lūžiai.

Svarbu, kad Fankoni sindromas gali pasireikšti nesant padidėjusioms kreatinino koncentracijoms ar mažam glomerulų filtravimo greičiui. Jeigu simptomai neaiškūs, reikia apsvarstyti Fankoni sindromo tikimybę ir atlikti atitinkamus tyrimus.

Vaikų populiacija

Vaikams ir suaugusiesiems saugumo savybės yra kokybiškai panašios, todėl įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams. Apie kiekybinius saugumo savybių skirtumus žr. 4.8 skyrių.

Pagalbinės medžiagos

Vienoje šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešnavikiniai, slopinantys imunitetą vaistiniai preparatai arba kortikosteroidai

Tegomilo fumarato poveikis nebuvo tirtas jo skiriant kartu su priešnavikiniais ar slopinančiais imunitetą preparatais, todėl skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais reikia laikytis atsargumo priemonių. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, ligos paūmėjimo gydymas kartu skiriant trumpą intraveninių kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu infekcijų dažnio padidėjimu.

Vakcinos

Gydymo tegomilo fumaratu metu galima apsvarstyti galimybę kartu skirti negyvasias vakcinas pagal nacionalinį profilaktinių skiepų kalendorių. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo iš viso 71 pacientas, sergantis recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, pacientams, vartojusiems

dimetilfumarato po 240 mg du kartus per parą mažiausiai 6 mėnesius (n = 38) arba nepegiliuotą interferoną mažiausiai 3 mėnesius (n = 33), susidarė panašus imuninis atsakas (apibrėžiamas kaip titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos padidėjimas ≥ 2 kartus) į stabligės anatoksiną (imuninį atsaką sukeliantį (angl. recall) antigeną) ir konjuguotą polisacharidinę vakciną nuo C serogrupių meningokokų sukeliamų infekcijų (neoantigeną), o imuninis atsakas į skirtingų serotipų nekonjuguotą 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną (nuo T ląstelių nepriklausomą antigeną) abiejose gydymo grupėse skyrėsi. Teigiamas imuninis atsakas, apibrėžiamas kaip antikūnų į tris vakcinas titro padidėjimas ≥ 4 kartus, abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas mažiau tiriamųjų. Buvo nustatytas mažas atsako į stabligės anatoksiną ir 3 serotipo pneumokokinį polisacharidą skaitinis skirtumas nepegiliuoto interferono naudai.

Klinikinių duomenų apie gyvųjų susilpnintų vakcinų veiksmingumą ir saugumą tegomilo fumaratą vartojantiems pacientams nėra. Gyvosios vakcinos gali padidinti klinikinių infekcijų pasireiškimo riziką ir neturėtų būti skiriamos tegomilo fumaratu gydomiems pacientams, išskyrus išimtinis atvejus, kai šią galimą riziką nusveria rizika, atsirandanti, jei asmuo nebūtų paskiepytas.

Kiti fumaro rūgšties dariniai

Gydymo tegomilo fumaratu metu reikėtų vengti tuo pačiu metu vartoti kitų fumaro rūgšties darinių (išorinio ar sisteminio poveikio, pvz., dimetilfumarato).

Žmogaus organizme dimetilfumaratas, prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką, yra ekstensyviai metabolizuojamas esterazių ir toliau papildomai metabolizuojamas trikarboksilo rūgšties cikle, nedalyvaujant citochromo P450 (CYP) sistemai. Atlikus *in vitro* CYP slopinimo ir stimuliavimo tyrimus, poveikio p-glikoproteinui tyrimą ar dimetilfumarato ir monometilfumarato (pirminio tegomilo fumarato ir dimetilfumarato metabolito) jungimosi prie baltymų tyrimus, galima rizika, kylanti iš vaistų sąveikos, nebuvo pastebėta.

Kitų medžiagų poveikis dimetilfumaratui

Išsėtine skleroze sergantiems pacientams dažniausiai vartojami vaistiniai preparatai, į raumenis leidžiamas interferonas

beta-1a ir glatiramero acetatas – buvo kliniškai tiriami siekiant nustatyti galimą sąveiką su dimetilfumaratu ir buvo nustatyta, kad dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito.

Tyrimų su sveikais savanoriais įrodymai rodo, kad tikėtina, jog su dimetilfumaratu susijusį odos paraudimą sukelia prostaglandinas. Dviejų atliktų tyrimų su sveikais savanoriais metu atitinkamai 4 dienas ir 4 savaites vartojant 325 mg (arba lygiavertės) dozės ne enterine plėvele dengtą acetilsalicilo rūgšties tabletę 30 minučių prieš vartojant dimetilfumaratą, dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito. Prieš skiriant acetilsalicilo rūgštį kartu su tegomilo fumaratu pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia IS, turi būti įvertinta galima rizika, susijusi su gydymu acetilsalicilo rūgštimi. Ilgalaikis (> 4 savaičių trukmės) nuolatinis acetilsalicilo rūgšties vartojimas neištirtas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tuo pačiu metu gydant nefrotoksinais vaistinėmis preparatais (pvz., aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo arba ličiu), tegomilo fumaratą vartojantiems pacientams gali padidėti nepageidaujamų inkstų veiklos sutrikimų (pvz., proteinurijos, žr. 4.8 skyrių) pasireiškimo galimybė (žr. 4.4 skyrių, „Kraujo ir laboratoriniai tyrimai“).

Vidutinio kiekio alkoholio pavartojimas neturėjo įtakos dimetilfumarato ekspozicijai ir nebuvo susijęs su dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Išgėrus dimetilfumarato reikia valandą vengti vartoti didelį kiekį stiprių alkoholinių gėrimų (daugiau kaip 30 % alkoholio tūrio), nes dėl alkoholio gali padidėti nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.

Dimetilfumarato poveikis kitoms medžiagoms

Nors netirta su tegomilo fumaratu, CYP slopinimo tyrimų *in vitro* metu sąveika tarp dimetilfumarato ir geriamųjų kontraceptikų nenustatyta. Tyrimo *in vivo* metu vartojant dimetilfumaratą kartu su sudėtinio geriamuoju kontraceptiku (norgestimatu ir etinilestradioliu), reikšmingo geriamojo kontraceptiko ekspozicijos pokyčio nenustatyta. Geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra kitų progesterogenų, sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau tegomilo fumarato poveikio jų ekspozicijai nesitikima.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai su dimetilfumaratu atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tegomilo fumarato vartojimą nėštumo metu nėra. Turima vidutinį kiekį nėščių moterų duomenų kitai medžiagai dimetilfumaratui (apie 300-1 000 nėštumų baigčių) remiantis nėščiųjų registru ir spontaniniais pranešimais po vaistinio preparato registracijos. Dimetilfumarato nėščiųjų registre užregistruotos 289 nėštumo baigtys, kurių duomenys surinkti perspektyviniu būdu tiriant dimetilfumarato vartojusias IS sergančias pacientes. Dimetilfumarato vartojimo trukmės mediana buvo 4,6 nėštumo savaitės, po šeštos nėštumo savaitės vartota mažai (44 nėštumo baigtys). Dimetilfumarato vartojimas tokiu ankstyvu nėštumo laikotarpiu nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui, palyginti su bendra populiacija. Rizika dimetilfumarato vartojant ilgiau arba vėlesniu nėštumo laikotarpiu nežinoma.

Su gyvūnais atlikti tyrimai taikant dimetilfumaratą parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu tegomilo fumarato geriau nevartoti. Tegomilo fumarato nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, kai neabejotinai būtina ir jei galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar tegomilo fumarato ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą tegomilo fumaratu.

Vaisingumas

Duomenų apie tegomilo fumarato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ikiklinikinių tyrimų duomenys su kita medžiaga dimetilfumaratu nerodo didesnės sumažėjusio vaisingumo rizikos (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tegomilo fumaratas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Per burną pavartoti tegomilo fumaratas ir dimetilfumaratas greitai metabolizuojami į monometilfumaratą, iki kol jie patenka į sisteminę kraujotaką, o jų sukeltos nepageidaujamos reakcijos po vaistinių preparatų metabolizmo yra panašios.

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra odos paraudimas (35 %) ir virškinimo trakto sutrikimai (t. y., viduriavimas (14 %), pykinimas (12 %), pilvo skausmas (10 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (10 %). Odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai dažniausiai prasideda gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems pasireiškia odos paraudimas ir virškinimo

trakto sutrikimai, šie sutrikimai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Dažniausiai dimetilfumarato vartojusiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymą reikėjo nutraukti (pasireiškimo dažnis > 1 %), yra odos paraudimas (3 %) ir virškinimo trakto reiškiniai (4 %).

Placebu kontroliuojamų ir nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 2 513 pacientų buvo gydomi dimetilfumaratu ir stebimi iki 12 metų, o bendra vaistinio preparato ekspozicija buvo lygi 11 318 asmens metų. Iš viso 1 169 pacientai buvo gydomi dimetilfumaratu mažiausiai 5 metus ir 426 pacientai buvo gydomi dimetilfumaratu mažiausiai 10 metų. Nkontroliuojamų ir placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu gauti rezultatai yra panašūs.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, paaiškėjusios iš klinikinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų ir spontaninių pranešimų, nurodytos toliau pateiktoje lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos nurodant MedDRA klasifikacijos pirmaeilius terminus pagal MedDRA organų sistemų klases. Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnumas nurodomas remiantis tokiais dažnio apibūdinimais:

- Labai dažnas ($\geq 1/10$)
- Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
- Retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
- Labai retas ($< 1/10\ 000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Gastroenteritas	Dažnas
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)	Dažnis nežinomas
	Juostinė pūslelinė (herpes zoster)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija	Dažnas
	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Dispneja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Deginimo jausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Odos paraudimas	Labai dažnas
	Kraujo samplūdis į veidą	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Rinorėja	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Dispepsija	Dažnas
	Gastritas	Dažnas
	Virškinimo trakto sutrikimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Dažnas

	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Dažnas
	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas	Retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys	Dažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	Eritema	Dažnas
	Alopecija	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščio pojūtis	Dažnas
Tyrimai	Šlapime rasta acetono	Labai dažnas
	Šlapime rasta albumino	Dažnas
	Sumažėjęs leukocitų kiekis	Dažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Odos paraudimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu paraudimo dažnis (34 %, palyginti su 4 %) ir karščio pylimas (7 %, palyginti su 2 %) buvo didesnis dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginti su placebo atitinkamai. Odos paraudimas dažniausiai apibūdinamas kaip paraudimas arba kraujo samplūdis į veidą, tačiau gali apimti ir kitus sutrikimus (pvz., karščio pojūtį, raudonumą, niežulį ir deginimo jausmą). Odos paraudimas dažniausiai pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo odos paraudimas, šie simptomai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė odos paraudimas, jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Iš viso 3 % pacientų, gydytų dimetilfumaratu, nutraukė gydymą dėl odos paraudimo. Sunkus odos paraudimas, kuriam gali būti būdinga viso kūno eritema, bėrimas ir (arba) niežulys, pastebėtas tik mažiau kaip 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimų (pvz., viduriavimo (14 %, palyginus su 10 %), pykinimo (12 %, palyginus su 9 %), viršutinės pilvo dalies skausmo (10 %, palyginus su 6 %), pilvo skausmo (9 %, palyginus su 4 %), vėmimo (8 %, palyginus su 5 %) ir dispepsijos (5 %, palyginus su 3 %)) atvejų atitinkamai dažniau pasireiškė dimetilfumaratu gydytų pacientų grupėje nei pacientų, kurie vartojo placebo, grupėje. Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo virškinimo trakto sutrikimų, šie simptomai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė virškinimo trakto sutrikimai, šie simptomai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Keturi procentai (4 %) dimetilfumaratą vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto reiškinių. Sunkių virškinimo trakto sutrikimo nepageidaujamų reakcijų, įskaitant gastroenteritą ir gastritą, pasireiškė 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcija

Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, daugumai pacientų, kuriems padidėjo kepenų transaminazių aktyvumas, nustatyta, kad šis aktyvumas viršija viršutinės normos ribą (VNR) < 3 kartus. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus su placebo vartojusiais pacientais, daugiausia pasireiškė pirmaisiais 6 gydymo mėnesiais. Padidėjęs alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės aktyvumas, ≥ 3 kartus viršijantis VNR, buvo pastebėtas atitinkamai 5 % ir 2 % pacientų, kurie vartojo placebo, bei 6 % ir 2 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Atvejų, kai gydymas buvo nutrauktas dėl padidėjusio kepenų transaminazių aktyvumo, buvo < 1 % ir šis rodiklis tiek dimetilfumaratą, tiek placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašus. Atvejų, kai transaminazių aktyvumas viršija VNR ≥ 3 kartus, o

bendrojo bilirubino kiekis viršija VNR > 2 kartus, placebo kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo nustatyta.

Poregistraciniu laikotarpiu buvo pranešta apie padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo ir vaistinio preparato sukkelto kepenų pažeidimo atvejus (kai transaminazių aktyvumas viršijo VNR ≥ 3 kartus, o bendrojo bilirubino kiekis viršijo VNR > 2 kartus) pavartojus dimetilfumaratą, kurie išnyko nutraukus gydymą.

Limfopenija

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu nustatyta, kad daugumai pacientų (> 98 %) limfocitų skaičiaus vertės prieš pradedant gydymą buvo normalios. Pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis per pirmuosius metus sumažėjo, o vėliau stabilizavosi. Vidutiniškai limfocitų kiekis sumažėjo maždaug 30 %, palyginus su pradinėmis reikšmėmis. Limfocitų kiekio vidurkis ir mediana išliko normos ribose. Limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$ buvo nustatytas < 1 % pacientų, kurie vartojo placebo, ir 6 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Limfocitų skaičius $< 0,2 \times 10^9/l$ buvo nustatytas 1 pacientui, kuris buvo gydomas dimetilfumaratu, ir nė vienam placebo vartojusiam pacientui.

Klinikinių tyrimų metu (tiek kontroliuojamų, tiek nekontroliuojamų) 41 % dimetilfumaratu gydytų pacientų buvo limfopenija (šių tyrimų metu apibrėžta kaip $< 0,91 \times 10^9/l$). Lengva limfopenija (nuo $\geq 0,8 \times 10^9/L$ iki $< 0,91 \times 10^9/L$) buvo pastebėta 28 % pacientų; vidutinio sunkumo limfopenija (nuo $\geq 0,5 \times 10^9/L$ iki $< 0,8 \times 10^9/L$) išliko mažiausiai šešis mėnesius, pastebėtas 11 % pacientų; sunki limfopenija (skaičiai $< 0,5 \times 10^9/L$) buvo pastebėtas mažiausiai šešis mėnesius 2 % pacientų. Vidutinio sunkumo limfopenijos grupėje tęsiant gydymą dauguma limfocitų skaičių išliko $< 0,5 \times 10^9/l$.

Be to, nekontroliuojamajame, perspektyviniame poregistraciniame tyrime 48-ąją gydymo dimetilfumaratu savaitę ($n = 185$) CD4+ T ląstelių skaičiaus vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,2 \times 10^9/l$ iki $< 0,4 \times 10^9/l$) arba sunkus ($< 0,2 \times 10^9/l$) sumažėjimas nustatytas atitinkamai iki 37 % arba 6 % pacientų, o CD8+ T ląstelių skaičius sumažėjo dažniau: iki 59 % pacientų sumažėjo iki $< 0,2 \times 10^9/l$ ir 25 % pacientų – iki $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normalios vertės riba (ANR), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR (žr. 5.1 skyrių).

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant dimetilfumaratą, buvo pranešta apie Džono-Kaningemo viruso (*John Cunningham virus*, JCV) infekcijų, sukeliančių progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL), atvejus (žr. 4.4 skyrių). PDL gali būti mirtina arba sukelti sunkią negalią. Viename iš klinikinių tyrimų vienam dimetilfumaratą vartojusiam pacientui, kuriam buvo nustatyta užsitęsusi sunki limfopenija (limfocitų skaičius 3,5 metų laikotarpiu dažniausiai buvo $< 0,5 \times 10^9/l$), išsivystė PDL, kuri baigėsi mirtimi. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, PDL taip pat pasireiškė esant vidutinio sunkumo ir nesunkiai limfopenijai (nuo $> 0,5 \times 10^9/l$ iki $< ANR$, kaip apibrėžia vietinės laboratorijos normos intervalo ribos).

Kai kuriais PDL atvejais, kai buvo nustatyti T ląstelių pogrupiai PDL diagnozavimo metu, rasta, kad CD8+ T ląstelių skaičius sumažėjo iki $< 0,1 \times 10^9/l$, o CD4+ T ląstelių skaičiaus sumažėjimas buvo kintamas (nuo $< 0,05$ iki $0,5 \times 10^9/l$) ir labiau koreliavo su bendru limfopenijos sunkumu (nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $< ANR$). Todėl šių pacientų CD4+ / CD8+ santykis padidėjo.

Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumaratą, tačiau PDL taip pat pasireiškė ir pacientams, kuriems yra lengva limfopenija. Be to, dauguma PDL atvejų vaistui patekus į rinką pasireiškė pacientams > 50 metų.

Juostinės pūslelinės infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie juostinės pūslelinės infekcijas vartojant dimetilfumaratą. Tebevykstančio ilgalaikio tęstinio tyrimo, kuriame dimetilfumaratu yra gydomi 1 736 IS sergantys pacientai, metu maždaug 5 % pasireiškė vienas ar daugiau juostinės pūslelinės atvejų, 42 % iš jų buvo nesunkūs, 55 % buvo vidutinio sunkumo ir 3 % buvo sunkūs. Laikas iki pasireiškimo po pirmosios dimetilfumarato dozės vartojimo buvo nuo maždaug 3 mėnesių iki 10 metų. Keturi pacientai patyrė sunkios formos reiškinių, iš kurių visi praėjo. Daugumos tiriamųjų, įskaitant kuriems pasireiškė sunki juostinės pūslelinės infekcija, limfocitų skaičius buvo didesnis nei apatinė normos riba. Daugumai tiriamųjų, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei ANR, limfopenija buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo arba sunki. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, dauguma juostinės pūslelinės infekcijos atvejų buvo nesunkūs ir gydymo eigoje išnyko. Yra nedaug duomenų apie absoliutų limfocitų skaičių (ALS) pacientams, kuriems po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškė juostinės pūslelinės infekcija. Tačiau pranešimuose yra nurodoma, kad daugeliui pacientų pasireiškė vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,8 \times 10^9/l$) arba sunki (nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $0,2 \times 10^9/l$) limfopenija (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pastebėta, kad ketonų šlapime (1+ ar daugiau) dažniau nustatyta dimetilfumaratu gydytiems pacientams (45 %) nei pacientams, kurie vartojo placebą (10 %). Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų klinikinių pasekmių nebuvo nustatyta.

Nustatyta, kad dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus su pacientais, kurie vartojo placebą, sumažėjo 1,25-dihidroksivitamino D kiekis (procentinio sumažėjimo po 2 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 25 % ir 15 %), o parathormono (PTH) kiekis padidėjo (procentinio padidėjimo po 2 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 29 % ir 15 %). Vidutinės šių dviejų rodiklių reikšmės išliko normos ribose.

Pirmaisiais 2 gydymo mėnesiais pastebėtas laikinas vidutinio eozinofilų kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Atliekant 96 savaitių trukmės atvirąjį, atsitiktinių imčių, veikliuoju preparatu kontroliuojamąjį tyrimą, RRIS sergantys vaikai ($n = 7$ nuo 10 iki mažiau nei 13 metų amžiaus ir $n = 71$ nuo 13 iki mažiau nei 18 metų amžiaus) buvo gydomi vaistinio preparato skiriant po 120 mg du kartus per parą 7 dienas, paskui po 240 mg du kartus per parą likusį gydymo laikotarpį. Saugumo savybių duomenys vaikams atrodė panašūs į anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams.

Vaikų klinikinių tyrimų planas skyrėsi nuo suaugusiųjų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų. Todėl negalima atmesti klinikinių tyrimų plano indėlio į skaitinius nepageidaujamų reakcijų skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų.

Dažniau buvo pranešta apie toliau nurodytus nepageidaujamus reiškinius (≥ 10 %) vaikų populiacijoje nei suaugusiųjų:

- galvos skausmas pasireiškė 28 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 36 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a;
- virškinimo trakto sutrikimai pasireiškė 74 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 31 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a. Tarp jų vartojant dimetilfumaratą dažniausiai pasireiškė pilvo skausmas ir vėmimas;
- kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai pasireiškė 32 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 11 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a. Tarp jų vartojant dimetilfumaratą dažniausiai buvo pranešta apie burnos ir ryklės skausmą ir kosulį;
- Dismenorėja pasireiškė 17 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 7 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a.

Atlikus nedidelį 24 savaitių trukmės atvirą nekontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 13–17 metų vaikai, sergantys RRIS (skiriant po 120 mg du kartus per parą 7 dienas, po to po 240 mg du kartus

per parą likusį gydymo laikotarpį; saugumo populiacija n=22), o po to atlikus 96 savaitių trukmės tęstinį tyrimą (skiriant po 240 mg du kartus per parą; saugumo populiacija n=20), saugumo pobūdis atrodė panašus kaip ir suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešus apie perdozavimo atvejus, aprašyti simptomai atitiko žinomą vaistinio preparato nepageidaujamų reakcijų pobūdį. Dimetilfumarato eliminacijai paskatinti nėra žinomų terapinių intervencijų ar priešnuodžių. Perdozavimo atveju, esant klinikinės indikacijoms, rekomenduojama pradėti simptominių palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX10

Veikimo mechanizmas

Tegomilo fumarato gydomojo poveikio išsėtine skleroze sergantiems pacientams mechanizmas nėra visiškai aiškus. Tegomilo fumaratas veikia per pagrindinį veiklųjį metabolitą monometilfumaratą. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, monometilfumarato farmakodinaminis poveikis visų pirma pasireiškia aktyvinant branduolio faktoriaus (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Pastebėta, kad pacientams dimetilfumaratas suaktyvina nuo Nrf2 priklausomus antioksidantų genus (pvz., NAD(P)H dehidrogenazę, chinoną 1; [NQO1]).

Farmakodinaminis poveikis

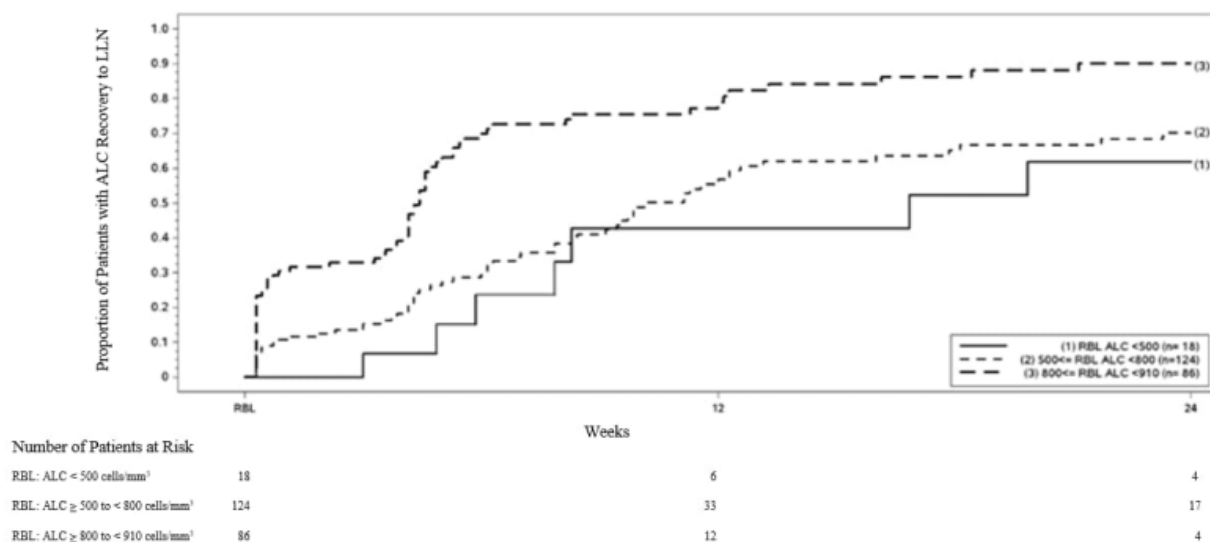
Poveikis imuninei sistemai

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad dimetilfumaratas pasižymi priešūždegiminėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis. Iš ikiklinikinių modelių matyti, kad dimetilfumaratas ir monometilfumaratas, pirminis dimetilfumarato ir tegomilo fumarato metabolitas, reaguodami į uždegiminius dirgiklius, reikšmingai slopino imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir tokiu būdu mažino po jo išskiriamų uždegiminių citokinų atpalaidavimą. Klinikinių tyrimų su psoriaze sergančiais pacientais metu nustatyta, kad mažindamas uždegiminių citokinų (TH1, TH17) kiekį dimetilfumaratas veikė limfocitų fenotipą ir skatino priešūždegiminių ląstelių gamybą (TH2). Pastebėtas gydymasis dimetilfumarato poveikis daugelyje uždegiminių ir neurouždegiminių pažeidimų modeliuose. III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai (DEFINE, CONFIRM ir ENDORSE), metu pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis, palyginus su pradine reikšme, per pirmuosius metus vidutiniškai sumažėjo maždaug 30 %, o vėliau stabilizavosi. Šiuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR, 910 ląstelių/mm³), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR.

1 paveikslėlyje nurodyta pacientų, kuriems naudojant Kaplano-Mejerio metodą apytikriai apskaičiuota, kad jie pasieks ANR be ilgalaikės sunkios limfopenijos, dalis. Pradinis įvertinimas (PI) prieš atsistatant buvo apibrėžiamas kaip paskutinis nustatytas ALS rodmuo gydymo metu prieš nutraukiant dimetilfumaratą. Apytikriai apskaičiuota pacientų, kurių limfocitų skaičius atsistatė iki

ANR ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$), sergančių lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia limfopenija PĮ metu, dalis 12-tą ir 24-tą savaitėmis pateikiama 1 lentelėje, 2 lentelėje ir 3 lentelėje su 95 % taškiniais pasikliautiniais intervalais. Kaplano-Mejerio metodu nustatyto išgyvenamumo funkcijos įverčio standartinė paklaida apskaičiuota naudojant Grynvudo (angl. Greenwood) formulę.

1 pav. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kuriems limfocitų skaičius atsistatė iki ≥ 910 ląstelių/ mm^3 ANR nuo pradinio įvertinimo (PĮ), dalis



1 lentelė. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslus skaičiavimus pasieks ANR esant lengvai limfopenijai pradinio įvertinimo (PĮ) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems pasireiškusi lengva limfopenija ^a , skaičius	Pradinis vertinimas N=86	12-ta savaitė N=12	24-ta savaitė N=4
Proporcija pasiekianti LLN (95 % PI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Pacientai su $ALS < 910$ ir ≥ 800 ląstelių/ mm^3 PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslus skaičiavimus pasieks ANR esant vidutinio sunkumo limfopenijai pradinio įvertinimo (PĮ) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems pasireiškusi vidutinio sunkumo limfopenija ^a , skaičius	Pradinis vertinimas N=124	12-ta savaitė N=33	24-ta savaitė N=17
Proporcija pasiekianti LLN (95 % PI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pacientai su $ALS < 800$ ir ≥ 500 ląstelių/ mm^3 PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

Kaplando-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslius skaičiavimus pasieks ANR esant sunkiai limfopenija pradinio įvertinimo (PI) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikę sunkią limfopeniją

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems pasireiškusi sunki limfopenija ^a , skaičius	Pradinis vertinimas N=18	12-ta savaitė N=6	24-ta savaitė N=4
Proporcija pasiekianti LLN (95 % PI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pacientai su ALS < 500 ląstelių/mm³ PI metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikę sunkią limfopeniją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Per burną pavartojus tegomilo fumarato ir dimetilfumarato, prieš patenkant į sisteminę kraujotaką, jie greitai metabolizuojami esterazės iki to paties veikliojo metabolito – monometilfumarato. Tegomilo fumarato ir dimetilfumarato farmakokinetikos palyginamumas buvo įrodytas analizuojant monometilfumarato ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), todėl tikimasi, kad veiksmingumo savybės bus panašios. Be to, abiejų pagrindinių biologinio ekvivalentiškumo tyrimų metu praneštų nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašūs vartojant tegomilo fumaratą ir dimetilfumaratą.

Klinikiniai tyrimai su dimetilfumaratu

Buvo atlikti du 2 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai (DEFINE, kuriame dalyvavo 1 234 pacientai, ir CONFIRM kuriame dalyvavo 1 417 pacientų), kuriuose buvo tiriami asmenys, sergantys recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS). Pacientai, sergantys progresuojančiomis IS formomis, į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami.

Gydymo veiksmingumas (žr. 4 lentelę) ir saugumas buvo nustatyti tiems pacientams, kuriems išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *expanded disability status score* – EDSS) balas buvo nuo 0 iki 5 imtinai ir kuriems vienerių metų laikotarpyje prieš atsitiktinę atranką pasireiškė bent vienas recidyvas arba per 6 savaites iki atsitiktinės atrankos jų galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) rodė bent vieną gadolinio (Gd⁺) išryškintą pakitimą. Atliekant tyrimą CONFIRM buvo vartojamas vertintojui nežinomas (t. y., tyrėjui, vertinančiam atsaką į tiriamąjį vaistinį preparatą, šis preparatas buvo koduotas) palyginamasis preparatas glatiramero acetatas.

Tyrimo DEFINE pradžioje pacientų savybių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana – 39 metai, ligos trukmės mediana – 7,0 metai, EDSS balas 2,0. Be to, 16 % pacientų turėjo EDSS balą > 3,5, 28 % turėjo ≥ 2 paūmėjimus per pastaruosius metus, o 42 % anksčiau buvo gydyti kitais patvirtintais IS gydymo metodais. MRT kohortoje 36 % pacientų, įtrauktų į tyrimą, nustatyti Gd⁺ pakitimai tyrimo pradžioje (vidutinis Gd⁺ pažeidimų skaičius 1,4).

Tyrimo CONFIRM pradžioje pacientų savybių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana – 37 metai, ligos trukmės mediana – 6,0 metai, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,5 balo. Be to, 17 % pacientų turėjo EDSS balą > 3,5, 32 % turėjo ≥ 2 paūmėjimus per pastaruosius metus, o 30 % anksčiau buvo gydyti kitais patvirtintais IS gydymo metodais. MRT kohortoje 45 % pacientų, įtrauktų į tyrimą, nustatyti Gd⁺ pakitimai tyrimo pradžioje (vidutinis Gd⁺ pakitimų skaičius buvo 2,4).

Palyginus su placebo vartojusiais pacientais, dimetilfumaratu gydytiems pacientams kliniškai ir statistiškai reikšmingai sumažėjo tyrimo DEFINE pirminė vertinamoji baigtis, t. y., procentinė pacientų, kuriems pasireiškia recidyvas per 2 metus, dalis; ir pirminė tyrimo CONFIRM vertinamoji baigtis – metinis recidyvų dažnis (angl. *annualised relapse rate*, ARR) per 2 metus.

CONFIRM tyrimo metu glatiramero acetato ir placebo vartojusiųjų grupėse ARR rodmuo buvo atitinkamai 0,286 ir 0,401, o tai atitinka sumažėjimą 29 % (p=0,013), kuris atitinka informaciniuose dokumentuose pateikiamus duomenis.

4 lentelė. Tyrimų DEFINE bei CONFIRM klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebas	Dimetilfumaratas 240 mg du kartus per parą	Placebas	Dimetilfumaratas 240 mg du kartus per parą	Glatiramer o acetatas
Klinikinės vertinamosios baigtys^a					
Pacientų skaičius	408	410	363	359	350
Metinis ligos recidyvų dažnis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Normos santykis (95 % PI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Recidyvų pasireiškimo proporcija	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rizikos santykis (95 % PI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporcija su 12 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimu	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Po 24 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimo proporcija	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRT vertinamosios baigtys^b					
Pacientų skaičius	165	152	144	147	161
Vidutinis (mediana) naujų ar naujai didėjančių T2 pažeidimų per 2 metus skaičius	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Pakitimų vidutinis santykis (95 % PI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Vidutinis (mediana) Gd pažeidimų per 2 metus skaičius	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)***
Šansų santykis (95 % PI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Vidutinis (mediana) naujų T1 hipointensinių pakitimų per 2 metus skaičius	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Pakitimų vidutinis santykis (95 % PI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. intent-to-treat) populiacijoje; ^b MRT analizei naudoti MRT kohortos pacientų duomenys

* p reikšmė < 0,05; ** p reikšmė < 0,01; *** p reikšmė < 0,0001; # statistiškai nereikšminga

I atvirąjį nekontroliuojamą 8 metų trukmės tęstinį tyrimą (ENDORSE) buvo įtraukti 1 736 kriterijus atitinkantys RRIS sergantys pacientai iš pagrindinių tyrimų (DEFINE ir CONFIRM). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikį dimetilfumarato saugumą pacientams, sergantiems RRIS. Iš 1 736 pacientų maždaug pusė (909, 52 %) buvo gydomi 6 metus arba ilgiau. 501 pacientas nuolat vartojo po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą visuose 3 tyrimuose, o 249 pacientai, kurie anksčiau vartojo placebo tyrimuose DEFINE ir CONFIRM, buvo pradėti gydyti po 240 mg vaistinio

preparato doze du kartus per parą tyrime ENDORSE. Pacientai, kurie nuolat vartojo vaistinį preparatą du kartus per parą, buvo gydomi iki 12 metų.

Tyrimo ENDORSE metu daugiau nei pusė visų pacientų, vartojusių po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą, recidyvų nepasireiškė. Pacientams, nuolat vartojusiems du kartus per parą visuose 3 tyrimuose, koreguotas ARR buvo 0,187 (95 % PI: 0,156, 0,224) tyrimuose DEFINE ir CONFIRM bei 0,141 (95 % PI: 0,119, 0,167) tyrime ENDORSE. Pacientams, kurie anksčiau vartojo placebo, koreguotasis ARR sumažėjo nuo 0,330 (95 % PI: 0,266, 0,408) tyrimuose DEFINE ir CONFIRM iki 0,149 (95 % PI: 0,116, 0,190) tyrime ENDORSE.

Tyrimo ENDORSE daugumai pacientų (> 75 %) nebuvo nustatyta patvirtinto negalios progresavimo (vertinamo kaip 6 mėnesius išlikęs negalios progresavimas). Jungtiniai trijų tyrimų rezultatai parodė, kad dimetilfumaratu gydytų pacientų patvirtinto negalios progresavimo dažnis buvo panašus ir mažas, esant nežymiam vidutinių EDSS balų padidėjimui tyrimo ENDORSE metu. MRT įvertinimai (iki 6 metų, įskaitant 752 pacientus, kurie anksčiau buvo įtraukti į tyrimų DEFINE ir CONFIRM MRT kohortą) parodė, kad daugumai pacientų (maždaug 90 %) nepasireiškė Gd išryškintų pakitimų. Per 6 metus metinis koreguotasis naujų arba naujai padidėjusių T2 režime ir naujų T1 režime pakitimų vidutinis skaičius išliko mažas.

Veiksmingumas skiriant pacientams, kai ligos aktyvumas didelis

Tyrimuose DEFINE ir CONFIRM buvo stebimas panašus gydomasis poveikis recidyvų dažniui pacientų, kurių ligos aktyvumas didelis, pogrupyje, nors poveikis pacientams, vertinant laikotarpį iki 3 mėnesių trukmės nepertraukiamo negalios progresavimo pasireiškimo, nebuvo aiškiai nustatytas.

Pagal tyrimų projektus didelis ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas taip:

- pacientai patyrė 2 arba daugiau paūmėjimų per vienerius metus ir MRT nustatytas vienas ar daugiau Gd išryškintų pakitimų galvos smegenyse (n = 42 DEFINE tyrime; n = 51 CONFIRM tyrime);
- pacientams buvo neveiksmingas pilnas ir adekvatus gydymo beta-interferonu kursas (ne trumpesnis kaip vienerių metų), gydymo metu jie patyrė bent 1 paūmėjimą per pastaruosius metus ir nustatyta ne mažiau 9 T2 režime hiperintensinių pakitimų galvos smegenų MRT ar bent 1 Gd išryškintas pakitimas, arba pacientams per paskutinius metus, palyginus su ankstesniais 2 metais, nepakito ir padidėjo paūmėjimų dažnis (n = 177 DEFINE tyrime; n = 141 CONFIRM tyrime).

Vaikų populiacija

Tegomilo fumarato veiksmingumas vaikams nebuvo nustatytas. Tačiau, kadangi buvo įrodytas tegomilo fumarato ir dimetilfumarato biologinis ekvivalentiškumas suaugusiesiems, remiantis šiais rezultatais tikimasi, kad ekvimolinės tegomilio fumarato dozės 13–17 metų amžiaus RRIS sergantiems paaugliams lems panašią monometilfumarato ekspoziciją, kaip ir šios populiacijos pacientams vartojant dimetilfumaratą.

Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas gydant vaikų RRIS buvo vertinamas atsitiktinių imčių, atvirajame, veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamame, lygiagrečių grupių tyrime, kuriame dalyvavo pacientai nuo 10 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, sergantys RRIS. Šimtas penkiasdešimt pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti vartoti dimetilfumaratą (po 240 mg per burną du kartus per parą) arba interferoną beta-1a (30 mkg į raumenis kartą per savaitę) 96 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažeidimų galvos smegenų MRT tyrimo metu, dalis. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažeidimų skaičius, nustatytas galvos smegenų MRT tyrimo metu 96 savaitę. Pateikiama aprašomoji statistika, nes nebuvo iš anksto suplanuotos patvirtinamosios pagrindinės vertinamosios baigties hipotezės.

Ketamos gydyti (angl. intention-to-treat, ITT) populiacijos pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių pažeidimų MRT tyrimo T2 režimu, dalis, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo 12,8 % dimetilfumarato ir 2,8 % interferono beta-1a grupėje. Vidutinis naujų arba naujai didėjančių T2 pažeidimų skaičius 96 savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, pakoregavus pagal

pradinį T2 pažaidų skaičių ir amžių (ITT populiacija, neįskaitant pacientų, kuriems nebuvo atlikta MRT), buvo 12,4 dimetilfumarato grupėje ir 32,6 interferono beta-1a grupėje.

96 savaitžių atvirojo tyrimo laikotarpio pabaigoje klinikinio atkryčio tikimybė buvo 34 % dimetilfumarato grupėje ir 48 % interferono beta-1a grupėje.

Dimetilfumaratą vartojusių vaikų (nuo 13 iki jaunesnių nei 18 metų amžiaus) saugumo savybių duomenys kokybiškai atitiko anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikiniai tegomilo fumarato tyrimai

Tegomilo fumarato kietųjų kapsulių klinikinės plėtros programą sudaro keturi farmakokinetikos tyrimai su sveikais suaugusiais asmenimis.

Pradinis tyrimas leido apibūdinti saugų tegomilo fumarato dozių diapazoną, aprašyti metabolizmą žmogaus organizme ir pasirinkti galutinę farmacinę formą tolesniems pagrindiniams biologinio ekvivalentiškumo tyrimams.

Trys pagrindiniai biologinio ekvivalentiškumo tyrimai buvo atlikti įvairiomis valgymo sąlygomis. Visi trys tyrimai buvo panašaus plano ir buvo atlikti su panašiomis sveikų vyrų ir moterų tiriamųjų populiacijomis.

Per burną vartojamas tegomilo fumaratas prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką yra greitai esterazių hidrolizuojamas ir paverčiamas pirminiu veikliuoju savo metabolitu – monometilfumaratu, bei neveikliaisiais metabolitais. Per burną pavartoto tegomilo fumarato kiekis plazmoje būna nenustatomas. Todėl visi tegomilo fumarato biologinio ekvivalentiškumo vertinimai buvo atlikti su monometilfumarato koncentracija plazmoje.

Farmakokinetikos tyrimais buvo įvertinta monometilfumarato ekspozicija per burną pavartojus 348 mg tegomilo fumarato ir 240 mg dimetilfumarato. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimai buvo atlikti su tegomilo fumaratu nevalgius, skiriant mažai riebalų ir mažai kalorijų turintį maistą (atitinka lengvą maistą ar užkandį) bei daug riebalų ir daug kalorijų turintį maistą. Tikimasi, kad tegomilo fumarato bendrasis veiksmingumo ir saugumo pobūdis bus panašus į dimetilfumarato.

Absorbcija

Kadangi tegomilo fumarato skrandyje neįsigeria kietojoje kapsulėje yra enterinė plėvelė padengtos minitablės, absorbcija prasideda tik tada, kai jos išeina iš skrandžio (paprastai mažiau nei už 1 valandos). Vidutinė monometilfumarato T_{max} vartojant tegomilo fumarato kietąsias kapsules yra 2,0 valandos (diapazonas 0,75–5,0 val.), kai tegomilo fumaratas vartojamas nevalgius, ir 4,67 valandos (diapazonas 0,67–9,0 val.), kai tegomilo fumaratas vartojamas pavalgius. Pavartojus vienkartinę 348 mg dozę nevalgius arba pavalgius, vidutinė didžiausia monometilfumarato koncentracija (C_{max}) buvo atitinkamai 2 846,12 ng/ml ir 1 443,49 ng/ml. Bendras monometilfumarato ekspozicijos mastas (t. y. AUC_{0-inf}) nevalgius ar pavalgius sveikiems asmenims buvo 3 693,05 ng/ml*h ir 3 086,56 ng/ml*h. Apskritai monometilfumarato C_{max} ir AUC rodikliai, atliekant skirtingų dozių tyrimus (nuo 174,2 mg iki 348,4 mg tegomilo fumarato vienkartinės dozės), didėjo apytiksliai proporcingai dozei.

Tegomilo fumaratas turi būti vartojamas valgio metu, kad preparatas būtų geriau toleruojamas – susilpnėtų odos paraudimas ir nepageidaujami virškinimo trakto reiškiniai (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Menamas monometilfumarato pasiskirstymo tūris per burną pavartojus 240 mg dimetilfumarato dozę svyruoja nuo 60 l iki 90 l. Monometilfumarato junginasis prie žmogaus plazmos baltymų buvo mažesnis nei 25 % ir nepriklausė nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Žmonėms tegomilo fumaratas dar prieš patekdamas į sisteminę kraujotaką yra daugiausiai metabolizuojamas esterazių, esančių virškinimo trakte, kraujyje ir audiniuose. Esterazėms metabolizuojant tegomilo fumaratą, susidaro veiklusis metabolitas monometilfumaratas ir tetraetilenglikolis, kaip pagrindinis neveiklus metabolitas. Vidutinė tetraetilenglikolio ekspozicija (TTEG; matuojama pagal AUC_{0-t}) šiek tiek viršija vidutinę monometilfumarato ekspoziciją maždaug 22 %. Žmonėms fumaro rūgšties monometil-fumaril-tetraetilenglikolio esteris (FA-TTEG-MMF) ir fumariltetraetilenglikolis (FA-TTEG) buvo nustatyti kaip laikini nereikšmingi metabolitai plazmoje ng/ml diapazone. *In vitro* duomenys, naudojant žmogaus kepenų S9 frakcijas, rodo greitą metabolizmą į atitinkamai fumaro rūgštį, tetraetilenglikolį ir monometilfumaratą.

Tolesnis monometilfumarato metabolizmas vyksta per esterazes ir toliau trikarboksilo rūgšties (TCA) cikle, apeinant citochromo P450 (CYP) sistemą. Fumaro ir citrinos rūgštis bei gliukozė yra plazmoje susidarantys monometilfumarato metabolitai.

Eliminacija

Monometilfumaratas daugiausia pašalinamas kaip anglies dioksidas su iškvepiamu oru, o šlapime randami tik jo pėdsakai. Monometilfumarato pusinės eliminacijos periodas yra trumpas (maždaug 1 valanda), o po 24 valandų daugelio asmenų organizmuose cirkuliuojančio monometilfumarato nebelieka.

Vartojant kartotines tegomilo fumarato dozes gydymosiomis schemomis, pirminis vaistinis preparatas ar monometilfumaratas organizme nesikaupia.

Tetraetilenglikolis (TTEG) pašalinamas iš plazmos, kai vidutinis $\pm$ SN galutinis pusinės eliminacijos laikas yra $1,18 \pm 0,12$ valandos. Tetraetilenglikolis daugiausia pašalinamas su šlapimu.

Tiesinis pobūdis

Monometilfumarato ekspozicija didėja maždaug proporcingai dozei vartojant vienkartinės tegomilo fumarato dozes nuo 174,2 mg iki 348,4 mg dozių intervale, o tai atitinka nuo 120 mg iki 240 mg dimetilfumarato dozes.

Dozės tiesinis pobūdis su per burną vartojamomis dimetilfumarato farmacinėmis formomis parodė, kad susijusi monometilfumarato ekspozicija didėja apytiksliai proporcingai geriamai dozei – tai nustatyta atlikus vienkartinės ir kartotinių dozių tyrimus, skiriant dozes nuo 49 mg iki 980 mg.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Remiantis dispersinės analizės (ANOVA) rezultatais, kūno svoris yra pagrindinis pacientų, sergančių RRIS, monometilfumarato ekspozicijos (C_{max} ir AUC rodiklių) kovariantas, tačiau jis klinikinių tyrimų metu nustatytiems saugumo ir veiksmingumo rodikliams įtakos neturėjo.

Lytis ir amžius kliniškai reikšmingo poveikio monometilfumarato farmakokinetikai neturėjo. Farmakokinetika 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje nebuvo ištirta.

Vaikų populiacija

Monometilfumarato farmakokinetika po tegomilo fumarato pavartojimo netirta. Po 240 mg dimetilfumarato dozės du kartus per parą vartojimo farmakokinetinės savybės buvo vertinamos atliekant mažos apimties, atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kuriame buvo tiriami RRIS sergantys pacientai nuo 13 iki 17 metų ($n = 21$). Dimetilfumarato farmakokinetinės savybės šiems paaugliams atitiko savybes, anksčiau nustatytas suaugusiems pacientams ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, o tai atitinka bendrą paros $7,24$ h.mg/l AUC).

Kadangi buvo įrodytas tegomilo fumarato ir dimetilfumarato biologinis ekvivalentiškumas suaugusiems, remiantis šiais rezultatais tikimasi, kad ekvimolinės tegomilo fumarato dozės 13–17 metų RRIS sergantiems paaugliams lems panašią monometilfumarato ekspoziciją, kaip ir šios populiacijos pacientams, vartojant dimetilfumaratą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Asmenų, kuriems yra sutrikusi inkstų veikla, farmakokinetikos vertinimas nebuvo atliktas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi tegomilo fumaratas ir monometilfumaratas yra metabolizuojami esterazių, apeinant CYP450 sistemą, farmakokinetika pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, grupėje nebuvo tirama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Mutagenėzė

Tegomilo fumarato genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

Dimetilfumarato ir monometilfumarato mutageninio poveikio *in vitro* atliktų tyrimų serijos rezultatai buvo neigiami (AMES tyrimas, chromosomų aberacija žinduolių ląstelėse). Atlikus *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimą, dimetilfumarato mutageninio poveikio nenustatyta.

Mutageninio žmogaus metabolito FA-TTEG-MMF poveikio nebuvo nustatyta, atlikus AMES ir *in vivo* kombinuotus mikrobranduolių ir vienos ląstelės gelio elektroforezės tyrimus su žiurkėmis.

Paskelbti duomenys apie žmogaus metabolitą TTEG nerodo mutageninio jo poveikio, atlikus įvairius *in vitro* mutageniškumo ir citogenetinius tyrimus. Be to, du mikrobranduolių tyrimai atitinkamai su pelėmis (i.p.) ir žiurkėmis (p.o.) parodė neigiamus rezultatus skiriant iki 5 g/kg.

Kancerogeninis poveikis

Tegomilo fumarato kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Atlikti iki 2 metų trukmės dimetilfumarato kancerogeninio poveikio tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis. Dimetilfumaratas buvo duodamas per burną tokiomis dozėmis: 25, 75, 200 ir 400 mg/kg kūno svorio per parą pelėms ir 25, 50, 100 bei 150 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms.

Atlikus tyrimus su pelėmis, inkstų kanalėlių karcinomos atvejų padaugėjo sudavus 75 mg/kg per parą dozę, kai ekspozicija (AUC) prilygsta skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Atlikus tyrimus su žiurkėmis, inkstų kanalėlių karcinomos ir sėklidžių Leidigo ląstelių adenomos atvejų padaugėjo sudavus 100 mg/kg per parą dozę, kai ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Šių duomenų reikšmė vertinant pavojų žmogui nežinoma.

Neliaukinio skrandžio (priešskrandžio) plokščiųląstelinės papilomos ir karcinomos atvejų padaugėjo pelėms sudavus dozę, kurios ekspozicija prilygsta rekomenduojamai dozei žmonėms, o žiurkėms

sudavus dozę, kurios ekspozicija buvo mažesnė nei rekomenduojama dozė žmonėms (remiantis AUC rodikliu). Žmonių organizme graužikų priešskrandžio atitiktis nėra.

TTEG kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Paskelbtoje literatūros apžvalgoje apie mažos molekulinės masės etilenglikolius buvo padaryta išvada, kad TTEG kancerogeniškumo rizika yra maža, atsižvelgiant į neoplazmų ir navikų formavimosi nebuvimą, atliekant ilgalaikius graužikų tyrimus atitinkamai naudojant etilenglikolį ir dietilenglikolį.

Toksinis poveikis

90 dienų trukmės lyginamajame toksinio poveikio tyrime su žiurkėmis, joms skiriant tegomilo fumarato ir dimetilfumarato, buvo nustatyta pakitimų skrandyje (židinių/daugiažidinių sustorėjimų; neliaukinė epitelio hiperplazija), inkstuose (kanalėlių bazofilija / vakuolizacija) ir kasoje (acinarinių ląstelių apoptozė), o šių pakitimų tegomilo fumarato ir dimetilfumarato vartojusiems gyvūnams dažnis ir sunkumas buvo panašūs. Visi su tegomilo fumarato poveikiu susiję radiniai buvo grįžtami 28 dienų atsigavimo laikotarpio pabaigoje, išskyrus minimalią acinarinių ląstelių apoptozę tegomilo fumarato ir dimetilfumarato grupių patelių kasoje. Acinarinių ląstelių apoptozės dažnis kasoje atsigavimo laikotarpio pabaigoje buvo mažesnis tegomilo fumarato vartojusiems gyvūnams.

28 dienų trukmės intraveninio skyrimo toksinio poveikio tyrimas su žmogaus metabolitais FA-TTEG-MMF ir FA-TTEG neparodė jokio nepageidaujamo poveikio, kai ekspozicija buvo 8–9,7 karto didesnė už tegomilo fumarato C_{max} , susidarančią skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui.

Ikiklinikiniai tyrimai buvo atlikti su graužikais, triušiais ir beždžionėmis, dimetilfumarato suspensiją (dimetilfumaratas skiedžiamas 0,8 % hidroksipropilmetilceliuliozės) skiriant priverstiniu maitinimu. Lėtinio toksinio poveikio tyrimas su šunimis buvo atliktas jiems per burną suduodant dimetilfumarato kapsulę.

Pakartotinai per burną pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms sudavus dimetilfumarato, pastebėta inkstų pokyčių. Visų gyvūnų rūšių atveju buvo stebėta inkstų kanalėlių epitelio regeneracija, nurodanti, kad jie buvo pažeisti. Žiurkėms, kurioms visą jų gyvenimo laiką buvo duodama vaistinio preparato (tyrimas vykdytas 2 metus), pasireiškė inkstų kanalėlių hiperplazija. Šunims, kuriems 11 mėnesių buvo kasdien per burną duodama dimetilfumarato, kortikalinė atrofija buvo stebėta vartojant 3 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Beždžionėms, kurioms 12 mėnesių buvo kasdien per burną duodama dimetilfumarato, pavienių ląstelių nekrozė buvo stebėta vartojant 2 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Intersticinė fibrozė ir kortikalinė atrofija buvo stebėtos vartojant 6 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Pastebėta žiurkių ir šunų patinėlių sėklidžių spermatogeninio epitelio degeneracija. Pakitimai buvo nustatyta žiurkėms sudavus apytikriai rekomenduojamą dozę, o šunims sudavus dozę 3 kartus didesnę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Atlikus 3 mėnesių trukmės ir ilgesnius tyrimus bei ištyrus pelių ir žiurkių priešskrandžius, nustatytos plokščialąstelinė epitelio hiperplazija ir hiperkeratozė; uždegimas; plokščialąstelinė papiloma ir karcinoma. Žmonių organizme pelių ir žiurkių priešskrandžio atitiktis nėra.

Toksiškumas reprodukcijai

Tegomilo fumarato toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Žiurkių patinams per burną sudavus 75, 250 ir 375 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą prieš poravimąsi ir jo metu nustatyta, kad net ir pati didžiausia suduota dozė (bent 2 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė remiantis AUC rodikliu) patinų vaisingumui įtakos neturėjo. Peroralinis dimetilfumarato skyrimas žiurkių patelėms 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio per parą prieš poravimąsi ir jo metu, o taip pat iki pat 7 gestacijos dienos, sumažėjo estrogeninių fazių skaičius 14

dienų laikotarpyje, o taip pat padaugėjo gyvūnų, kuriems pasireiškė ilgesnis laikotarpis po rujos, sudavus didžiausią dozę (bent 11 kartų didesnę už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu). Tačiau šie pokyčiai vaisingumui ar gyvybingų embrionų skaičiui įtakos neturėjo.

Nustatyta, kad dimetilfumaratas prasiskverbia pro žiurkių ir triušių placentos membraną į vaisiaus kraują, o koncentracijos žiurkių ir triušių vaisiaus bei patelių plazmoje santykis atitinkamai yra nuo 0,48 iki 0,64 ir 0,1. Žiurkių ir triušių tyrimų metu, nepriklausomai nuo suduotų dimetilfumarato dozių, apsigimimų nepastebėta. Apvaisintoms žiurkėms organogenezės metu per burną sudavus 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, patelėms pasireiškė nepageidaujamas poveikis, kai dozė buvo 4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu, be to, nustatytas mažas vaisių svoris ir uždelsta osifikacija (pado ir užpakalinių galūnių pirštakaulių), kai dozė buvo 11 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu. Manoma, kad mažesnis vaisių svoris ir uždelsta osifikacija yra antrinė toksinio poveikio patelės organizmui (sumažėjęs kūno svoris ir suvartojamo maisto kiekis) pasekmė.

Apvaisintiems triušiams organogenezės metu per burną sudavus 25, 75 ir 150 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, nepastebėtas joks poveikis embriono ar vaisiaus vystymuisi, bet sumažėjo patelių kūno svoris, kai dozė buvo 7 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę, be to, padažnėjo persileidimo atvejų, kai dozė buvo 16 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu.

Apvaisintoms žiurkėms ir jų laktacijos laikotarpiu per burną sudavus 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, nustatytas mažesnis F1 jauniklių kūno svoris ir uždelstas F1 patinų lytinis brendimas, kai dozė buvo 11 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu. F1 jauniklių vaisingumui poveikio nepastebėta. Manoma, kad mažesnis jauniklio kūno svoris yra antrinė toksinio poveikio patelės organizmui pasekmė.

Toksinis poveikis gyvūnų jaunikliams

Tegomilo fumarato toksiškumo tyrimų su gyvūnų jaunikliais neatlikta.

Du toksinio poveikio tyrimai su žiurkių jaunikliais, kasdien sugirdant dimetilfumarato nuo 28 dienos po gimimo (DPG) iki 90-93 DPG (tai atitinka žmonių amžių nuo 3 metų), parodė panašų toksinį poveikį organams taikiniams inkstams ir priešskrandžiui, kaip ir suaugusiems gyvūnams. Pirmajame tyrime dimetilfumaratas neturėjo įtakos vystymuisi, neurologiniam elgesiui ar patinų arba patelių vaisingumui skiriant iki didžiausios 140 mg/kg per parą dozės (maždaug 4,6 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, remiantis ribotais AUC duomenimis vaikams). Panašiai antrojo tyrimo su jaunais žiurkių patiniais metu, sugirdant iki didžiausios 375 mg/kg per parą dimetilfumarato dozės (apie 15 kartų didesnės už numanomą AUC, susidarantį skiriant rekomenduojamą dozę vaikams) poveikio patinų reprodukciniams ir pagalbiniais organams nenustatyta. Tačiau žiurkių patinų jaunikliams buvo nustatytas sumažėjęs mineralų kiekis kauluose ir tankis šlaunikaulyje ir juosmens slanksteliuose. Kaulų densitometrijos pokyčiai taip pat buvo nustatyti žiurkių jaunikliams sugirdžius diroksimelio fumarato – kito fumaro rūgšties esterio, kuris *in vivo* metabolizuojamas į tą patį aktyvų metabolitą monometilfumaratą. Nesusidarančio nepageidaujamo poveikio riba, kai žiurkių jaunikliams nebuvo stebėta densitometrijos pokyčių, yra maždaug 1,5 karto didesnė už numanomą AUC, susidarantį vartojant vaikams rekomenduojamą dozę. Galimas poveikio kaulams ryšys su mažesniu kūno svoriu, tačiau negalima atmesti ir tiesioginio poveikio. Kaulų radiniai suaugusiems pacientams yra riboti. Reikšmė vaikams nėra žinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys (enterine plėvele dengtos minitablėtės)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Kroskarmeliozės natrio druska (E466)
Talkas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas (E470b)
Hipromeliozė (E464)
Hidroksiopropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Trietilo citratas (E1505)
Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija
Polivinilo alkoholis (E1203)
Makrogolis
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Kapsulės apvalkalas

Želatina (E428)
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Atspaudas ant kapsulės (juodas rašalas)

Šelakas
Kalio hidroksidas
Titano dioksidas (E171)
Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumai

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

DTPE buteliukai

30 mėnesių.

oPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinės plokštelės

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

DTPE buteliukai

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

oPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai

Buteliukai su vaikų sunkiai atidaromais polipropileno dangteliais ir sausiklio talpykle (viena talpyklė 174 mg skrandyje neirioms kapsulėms ir dvi talpyklės 348 mg skrandyje neirioms kapsulėms).

174 mg skrandyje neirios kapsulės: buteliukas, kuriame yra 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

348 mg skrandyje neirios kapsulės: buteliukai, kuriuose yra 56 arba 168 (3x56) skrandyje neirios kietosios kapsulės

Neprarykite sausiklio talpyklės (-ių).

oPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinė plokštelė

174 mg skrandyje neirios kapsulės: pakuotėje yra 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

348 mg skrandyje neirios kapsulės: pakuotėje yra 56 skrandyje neirios kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí – Barcelona

Ispanija

Tel.: +34 93 475 96 00

El. paštas: medinfo@neuraxpharm.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 174,2 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neprarykite sausiklio talpyklės. Talpyklė turi likti buteliuke, kol bus suvartotos visos kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1947/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIULVY 174 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 174,2 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neprarykite sausiklio talpyklės. Talpyklė turi likti buteliuke, kol bus suvartotos visos kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1947/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 174,2 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí –Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1947/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIULVY 174 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 348,4 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
56 skrandyje neirios kietosios kapsulės
168 skrandyje neirios kietosios kapsulės (3x56)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neprarykite sausiklio talpyklės. Talpyklė turi likti buteliuke, kol bus suvartotos visos kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RIULVY 348 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 348 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
56 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Neprarykite sausiklio talpyklių. Talpyklės turi būti buteliuke, kol bus suvartotos visos kapsulės.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 348,4 mg tegomilo fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neiri kietoji kapsulė
56 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1947/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

RIULVY 348 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
tegomilo fumaratas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

tegomilo fumaratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Išsaugokite šį lapelį. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra RIULVY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant RIULVY
3. Kaip vartoti RIULVY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti RIULVY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra RIULVY ir kam jis vartojamas

Kas yra RIULVY

RIULVY yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos **tegomilo fumarato**.

Kam vartojamas RIULVY

RIULVY vartojamas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei (IS) gydyti 13 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

IS – tai ilgą laiką trunkanti liga, kuri pažeidžia centrinę nervų sistemą (CNS), įskaitant galvos ir nugaros smegenis. Recidyvuojančiai-remituojančiai IS būdingi pasikartojantys nervų sistemos sutrikimo simptomų sustiprėjimai (paūmėjimai). Kiekvieno paciento simptomai skiriasi, tačiau dažniausiai pasireiškia apsunkinta eisena, pusiausvyros ir regos sutrikimai (pvz., neryškus matymas ar dvejinimasis akyse). Šie simptomai gali visiškai išnykti praėjus paūmėjimui, tačiau kartais kai kurių jų gali išlikti.

Kaip veikia RIULVY

Manoma, kad RIULVY veikia organizmo apsaugos sistemą ir neleidžia jai pažeisti galvos bei nugaros smegenų. Šis procesas taip pat gali padėti pristabdyti IS progresavimą ateityje.

2. Kas žinotina prieš vartojant RIULVY

RIULVY vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija tegomilo fumaratui, panašioms medžiagoms (vadinamoms fumaratais ar fumaro rūgšties esteriais)** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei įtariama, kad sergate reta galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), arba jei PDL buvo patvirtinta.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

RIULVY gali turėti įtakos Jūsų **baltųjų kraujo ląstelių skaičiui, inkstų ir kepenų** funkcijai. Prieš pradėdami vartoti RIULVY, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad nustatytų baltųjų kraujo ląstelių skaičių, ir patikrins Jūsų inkstų bei kepenų veiklą. Šiuos tyrimus Jūsų gydytojas atliks periodiškai viso gydymo metu. Jei Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis gydymo metu sumažėja, Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jums atlikti papildomus tyrimus arba nutraukti gydymą.

Jei manote, kad Jūsų IS blogėja (pvz., pasireiškia silpnumas ar regos pokyčiai) arba pastebite bet kokių naujų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti retos galvos smegenų infekcijos, vadinamos PDL, simptomai. PDL yra sunki būklė, kuri gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti RIULVY, jeigu Jums yra:

- sunki **inkstų** liga;
- sunki **kepenų** liga;
- **skrandžio ar žarnų** liga;
- sunki **infekcija** (pvz., plaučių uždegimu).

Gydant RIULVY, gali pasireikšti juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Kai kuriais atvejais pasitaikė sunkių komplikacijų. Jei įtariate, kad Jums pasireiškė bet kokie juostinės pūslelinės simptomai, **turite nedelsiant pranešti apie tai gydytojui**.

Buvo pranešta apie retą, bet sunkų inkstų sutrikimą, vadinamą Fankoni sindromu, pasireiškusį vartojant vaistą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato kartu su kitais fumaro rūgšties esteriais, psoriazei (odos ligai) gydyti. Jei pastebėjote, kad daugiau šlapinatės, Jus labiau troškina ir geriate daugiau nei įprastai, Jūsų raumenys atrodo silpnesni, Jūs susilaužėte kaulą arba tiesiog jaučiate skausmus, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju, kad tai galėtų būti iširta.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems nei 13 metų vaikams, nes duomenų apie vartojimą šiai amžiaus grupei nėra.

Kiti vaistai ir RIULVY

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, ypač jei vartojate ar vartojote:

- vaistus, kurių sudėtyje yra **fumaro rūgšties esterių** (fumaratų), naudojamų psoriazės gydyme;
- **vaistus, kurie veikia organizmo imuninę sistemą, įskaitant chemoterapiją, imunosupresantus arba kitus IS gydymui skiriamus vaistus;**
- **vaistus, kurie veikia inkstus, įskaitant** kai kuriuos **antibiotikus** (skiriamus infekcijoms gydyti), **šlapimo išskyrimą skatinančias tabletes** (*diuretikus*), **tam tikrų rūšių skausmą malšinančius vaistus** (pvz., ibuprofeną ir panašius priešuždegiminius vaistus bei vaistus, įsigytus be recepto) ir vaistus, kurių sudėtyje yra **ličio**;
- RIULVY vartojimas kartu su kai kurių tipų vakcinomis (*gyvosiomis vakcinomis*) gali sukelti infekciją, todėl jų reikėtų vengti. Gydytojas patars, ar reikia skiepytis kitų tipų vakcinomis (*negyvosiomis vakcinomis*).

RIULVY vartojimas su alkoholiu

Išgėrus RIULVY reikia valandą vengti vartoti didesnę kiekį (daugiau kaip 50 ml) stipriųjų alkoholinių gėrimų (kuriuose yra daugiau kaip 30 % alkoholio tūrio, pvz., degtinės), nes alkoholis gali sąveikauti su vaistu. Tai gali sukelti skrandžio uždegimą (*gastritą*), ypač jeigu žmogus linkęs sirgti gastritu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie šio vaisto, vartojamo nėštumo metu, poveikį negimusiam vaikui yra nedaug. Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti RIULVY prieš tai nepasitarus su gydytoju ir jam nepatvirtinus, kad šį vaistą vartoti Jums neabejotinai būtina.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar RIULVY sudėtyje esančios veikliosios medžiagos patenka į gydomų moterų pieną. Gydytojas nurodys, ar turite nutraukti žindymą, ar RIULVY vartojimą. Tai daroma atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

RIULVY poveikis Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

RIULVY sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti RIULVY

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Pradinė dozė:

Rekomenduojama pradinė dozė yra po 174 mg du kartus per parą.

Šią pradinę dozę vartokite pirmąsias 7 dienas, o po to vartokite įprastinę dozę.

Įprasta dozė:

Rekomenduojama palaikomoji dozė yra po 348 mg du kartus per parą.

RIULVY skirtas vartoti per burną.

Nurykite visą kapsulę užgerdami trupučiu vandens. Kapsulės nedalinkite, nesmulkinkite, netirpinkite, nečiulpkite ir nekramtykite, nes dėl to gali dažniau pasireikšti kai kurių šalutinių reiškinių.

RIULVY vartokite valgio metu – tai gali padėti sumažinti kai kurių labai dažnų šalutinių reiškinių (jie nurodyti 4 skyriuje) pasireiškimo riziką.

Ką daryti pavartojus per didelę RIULVY dozę?

Jei pavartojote per daug kapsulių, **nedelsdami pasitarkite su gydytoju**. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, panašus į aprašytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti RIULVY

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistą dozę galite suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo lieka bent 4 valandų laikotarpis.

Priešingu atveju palaukite, kol ateis laikas išgerti kitą įprastą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

PDL ir mažesnis limfocitų skaičius

PDL dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas).

Vartojant RIULVY gali sumažėti limfocitų (baltųjų kraujo ląstelių tipas) skaičius. Jei baltųjų kraujo ląstelių skaičius išlieka mažas, gali padidėti infekcijos rizika, įskaitant retos galvos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), riziką. PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį. PDL pasireiškė po 1-5 gydymo metų ir todėl Jūsų gydytojas turi toliau stebėti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį viso gydymo metu, o Jūs turite stebėti visus galimus PDL simptomus, kaip aprašyta toliau. PDL rizika gali būti didesnė, jei anksčiau vartojote vaistus, sutrikdančius organizmo imuninės sistemos funkciją.

PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimo simptomus. Simptomai gali apimti naujai pasireiškusį arba progresuojantį silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, regos, mąstymo arba atminties pokyčius, arba sumišimą ar asmenybės pokyčius, arba kalbos ir bendravimo sunkumus, truncančius ilgiau nei kelias dienas.

Todėl, jeigu manote, kad Jūsų IS pablogėja, arba pastebėjote kokių nors naujų simptomų, kol vartojate RIULVY, labai svarbu, kad kuo greičiau pasitartumėte su gydytoju. Taip pat pasikalbėkite su savo partneriu ar globėjais ir informuokite juos apie Jums taikomą gydymą. Gali atsirasti simptomų, kurių patys galite nepastebėti.

→ **Jei pasireiškia bet kurie iš šių simptomų, nedelsdami skambinkite savo gydytojui**

Sunkios alerginės reakcijos

Sunkių alerginių reakcijų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas).

Paraudusi veido ar kūno oda (*paraudimas*) yra labai dažnas šalutinis poveikis. Tačiau, jei paraudimą lydi raudonas išbėrimas arba dilgėlinė, o taip pat Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

- veido, lūpų, burnos ar liežuvio tinimas (*angioneurozinė edema*),
- švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba dusulys (*dispnėja, hipoksija*),
- galvos svaigimas arba sąmonės praradimas (*hipotenzija*)

tada tai gali būti sunki alerginė reakcija (*anafilaksija*)

→ **Nedelsdami nutraukite RIULVY vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- veido ar kūno odos paraudimas, šilumos, karščio ar deginimo arba niežėjimo pojūtis (*paraudimas*);
- skystos išmatos (*viduriavimas*);
- šleikštulys (*pykinimas*);
- skausmas skrandyje arba skrandžio spazmai.

→ **Vaisto vartojant valgio metu** aukščiau aprašytas šalutinis poveikis gali pasireikšti rečiau

RIULVY vartojimo metu atliekant šlapimo tyrimą labai dažnai nustatoma medžiagų, vadinamų ketonais, kurios normaliai susidaro organizme.

Pasitarkite su gydytoju apie tai, kaip išvengti šio šalutinio poveikio. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę. Nemažinkite vaisto dozės, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- žarnų gleivinės uždegimas (*gastroenteritas*);
- pykinimas (*vėmimas*);
- virškinimo sutrikimai (*dispepsija*);
- skrandžio gleivinės uždegimas (*gastritas*);
- virškinimo trakto sutrikimas;
- deginimo pojūtis;
- karščio banga, karščio pojūtis;
- niežinti oda (*niežulys*);
- išbėrimas;
- rausvos ar raudonos dėmės ant odos (*eritema*);
- plaukų slinkimas (*alopecija*).

Šalutinis poveikis, kuris gali būti nustatytas atlikus kraujo ar šlapimo tyrimus

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kraujyje (*limfocitopenija, leukopenija*). Dėl baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimo organizmas gali blogiau kovoti su infekcija. Jei susirgote sunkia infekcija (pvz., plaučių uždegimu), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- šlapime randama baltymų (*albumino*);
- kepenų fermentų (*ALT, AST*) aktyvumo kraujyje padidėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- alerginės reakcijos (*padidėjęs jautrumas*);
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- kepenų uždegimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (*ALT arba AST kartu su bilirubino kiekio padidėjimu*).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- juostinė pūslelinė (herpes zoster), pasireiškianti tokiais simptomais, kaip pūslelės, odos deginimas, niežėjimas arba skausmas, paprastai vienoje viršutinės kūno dalies pusėje arba veide, ir kitais simptomais, pvz., karščiavimu ir silpnumu ankstyvosiose infekcijos stadijose, po kurių atsiranda tirpimas, niežėjimas ar raudonos dėmės su stipriu skausmu;
- sloga (*rinorėja*).

Vaikai (13 metų amžiaus ir vyresni) ir paaugliai

Pirmiau išvardytas šalutinis poveikis taip pat tinka vaikams ir paaugliams.

Tam tikras šalutinis poveikis buvo nustatytas dažniau vaikams ir paaugliams nei suaugusiesiems, pvz., galvos skausmas, pilvo skausmas ar pilvo spazmai, vėmimas, gerklės skausmas, kosulys ir skausmingos mėnesinės.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti RIULVY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ar lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

DTPE buteliukams: neprarykite sausiklio talpyklių. Talpyklė (-ės) turi likti buteliuke, kol bus

suvartotos visos kapsulės.

DTPE buteliukams: šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

oPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinės plokštelės: laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kas yra RIULVY sudėtyje

- Veiklioji medžiaga yra tegomilo fumaratas.
RIULVY 174 mg: kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 174,2 mg tegomilo fumarato.
RIULVY 348 mg: kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 348,4 mg tegomilo fumarato.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E461i), kroskarmeliozės natrio druska (E466) (natriis beveik neturi reikšmės, žr. 2 skyrių), talkas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas (E470c), talkas, hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), trietilo citratas (E1505), metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras, polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis, želatina (E428), titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis FCF (E133), geltonasis geležies oksidas (E172) šelakas, kalio hidroksidas, propilenglikolis (E1520).

RIULVY išvaizda ir kiekis pakuotėje

DTPE buteliukai

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra baltos, nepermatomos ir šviesiai mėlynos, nepermatomos, su atspaudu „174“, pakuotėse yra 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių, viename buteliuke yra viena sausiklio talpyklė.

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra šviesiai mėlynos, nepermatomos ir su užrašu „348“, tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 56 arba 168 skrandyje neirios kietosios kapsulės, kurių viename buteliuke yra dvi sausiklio talpyklės.

Neprarykite sausiklio talpyklės (-ių).

oPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinė plokštelė

RIULVY 174 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra baltos, nepermatomos ir šviesiai mėlynos, nepermatomos ir su atspaudu „174“, tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

RIULVY 348 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra šviesiai mėlynos, nepermatomos, su užrašu „348“, tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 56 skrandyje neirios kietosios kapsulės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Tel.: +34 93 475 96 00
El. paštas: medinfo@neuraxpharm.com

Gamintojas

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Ispanija
Tel.: +34 93 475 96 00
El. paštas: medinfo@neuraxpharm.com

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Neuraxpharm Prancūzija
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.