

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 174,2 mg tegomilfumarāta (*tegomil fumarate*).
(174 mg tegomilfumarāta atbilst 120 mg dimetilfumarāta)

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 348,4 mg tegomilfumarāta (*tegomil fumarate*).
(348 mg tegomilfumarāta atbilst 240 mg dimetilfumarāta)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Gaiši zilas un baltas zarnās šķīstošās cietās želatīna 0. izmēra aptuveni 21 mm lielas kapsulas, kurām uz korpusa ar baltu tinti uzdrukāts "174" un kuras satur gaiši dzeltenas mini tabletes.

348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Gaiši zilas zarnās šķīstošās cietās želatīna 00. izmēra aptuveni 24 mm lielas kapsulas, kurām uz korpusa ar baltu tinti uzdrukāts "348" un kuras satur gaiši dzeltenas mini tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RIULVY ir paredzēts recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes (RRMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un pediatrikiem pacientiem vecumā no 13 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārsta, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā, uzraudzībā.

Devas

Sākuma deva ir 174 mg divas reizes dienā. Pēc 7 dienām deva jāpalielina līdz ieteicamajai uzturošajai devai 348 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacients izlaiž devas lietošanu, nedrīkst lietot dubultu devu. Izlaisto devu pacients drīkst lietot tikai tad, ja starplaiks starp devu lietošanas reizēm ir 4 stundas. Ja tā nav, tad pacientam jānogaida līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Īslaicīga devas samazināšana līdz 174 mg divas reizes dienā var samazināt pietvīkuma un kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību rašanos. Mēneša laikā jāatsāk lietot ieteicamo uzturošo devu 348 mg divas reizes dienā.

Tegomilfumarāts jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem var rasties pietvīkums vai kuņģa un zarnu trakta nevēlamas blakusparādības, tegomilfumarāta lietošana kopā ar uzturu var uzlabot zāļu panesamību (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Tegomilfumarāta klīniskajos pētījumos iedarbība 55 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija ierobežota, un šajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai viņiem atbildes reakcija ir citāda nekā jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz aktīvās vielas darbības mehānismu, gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana teorētiski nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tegomilfumarāts nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas pētījumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr, ārstējot pacientus ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Devas pieaugušiem pacientiem un pediatriskiem pacientiem no 13 gadu vecuma ir vienādas. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 13 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela. Kapsulu vai tās saturu nedrīkst sasmalcināt, dalīt, izšķīdināt, sūkāt vai košļāt, jo zarnās šķīstošais minitablešu apvalks novērš kairinošo iedarbību uz zarnām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aizdomas par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) vai tā apstiprināta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iekšķīgi lietojot, tegomilfumarāts un dimetilfumarāts tiek metabolizēti par monometilfumarātu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sagaidāms, ka ar tegomilfumarātu saistītie riski būs līdzīgi tiem, par kuriem ziņots saistībā ar dimetilfumarātu, lai gan ne visi tālāk minētie riski ir novēroti īpaši attiecībā uz tegomilfumarātu.

Asins/laboratoriskās analīzes

Nieru darbība

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, ir novērotas nieru laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo izmaiņu klīniskā ietekme nav zināma. Nieru

darbību ieteicams novērtēt (piemēram, nosakot kreatinīna koncentrāciju, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un veicot urīna analīzi) pirms ārstēšanas uzsākšanas, pēc 3 un 6 ārstēšanas mēnešiem un turpmāk ik pēc 6 – 12 mēnešiem, un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Aknu darbība

Ārstēšanas ar dimetilfumarātu rezultātā ir iespējams zāļu izraisīts aknu bojājums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (≥ 2 reizes pārsniedz NAR). Tas var sākties pēc dažām dienām, dažām nedēļām vai vēlāk. Pēc terapijas pārtraukšanas ir novērota nevēlamo blakusparādību izzušana. Aminotransferāžu (piemēram, alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (AsAT)) līmeni serumā un kopējā bilirubīna līmeni ir ieteicams novērtēt pirms terapijas uzsākšanas un terapijas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Limfocīti

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tegomilfumarātu, var rasties limfopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka pilna asins aina, tai skaitā limfocītu skaits asinīs.

Ja noteiktais limfocītu skaits ir mazāks par normas robežu, rūpīgi jāizvērtē iespējamie iemesli, pirms tiek uzsākta ārstēšana. Tegomilfumarāts nav pētīts pacientiem, kuriem jau pirms ārstēšanas ir mazs limfocītu skaits un, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ārstēšanu ar tegomilfumarātu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas pilna asinsaina, tai skaitā limfocītu skaits asinīs, jānosaka ik pēc 3 mēnešiem.

Paaugstināta progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) riska dēļ, ārstējot pacientus ar limfopēniju, ieteicams ievērot īpašu piesardzību, ņemot vērā tālāk norādīto:

- pacientiem ar ilgstošu smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas saglabājas ilgāk nekā 6 mēnešus, ārstēšana ir jāpārtrauc;
- pacientiem, kuriem ilgāk nekā 6 mēnešus ir stabili mēreni samazināts absolūtais limfocītu skaits no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$, ir atkārtoti jāizvērtē ārstēšanas ieguvuma/riska līdzsvars;
- pacientiem, kuriem limfocītu skaits ir mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal*, LLN) pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona, ieteicams regulāri kontrolēt absolūto limfocītu skaitu. Jāņem vērā papildu faktori, kas var vēl vairāk paaugstināt individuālo PML risku (skatīt tālāk sadaļu par PML).

Limfocītu skaits ir regulāri jāpārbauda, līdz atlabšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc atlabšanas, kā arī, ja nav pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas, lēmums par to, vai pēc pārtraukšanas atsākt ārstēšanu ar tegomilfumarātu, jāpieņem atbilstoši klīniskajam izvērtējumam.

Magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas kā atsaucei ir jābūt pieejamam sākotnējam MRI (parasti 3 mēnešu laikā). Turpmākas MRI skenēšanas nepieciešamība jāapsver saskaņā ar valsts un vietējiem ieteikumiem. Pacientiem ar aizdomām par paaugstinātu PML risku, MRI var apsvērt pastiprinātas novērošanas ietvaros. Ja pastāv klīniskas aizdomas par PML, MRI jāveic nekavējoties, lai noteiktu diagnozi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar dimetilfumarātu, ir ziņots par PML (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John-Cunningham virus* — JCV) un kas var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti.

Lietojot dimetilfumarātu kopā ar citām fumarātus saturošām zālēm, PML radās, ja pacientam bija limfopēnija (limfocītu skaits mazāks par normas apakšējo robežu (LLN)). Ilgstoša vidēji smaga vai

smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr pacientiem ar vieglu limfopēniju risku nevar izslēgt.

Ja pacientam ir limfopēnija, paaugstinātu PML risku var veicināt šādi papildu faktori:

- tegomilfumarāta terapijas ilgums; PML gadījumi radās pēc aptuveni 1–5 gadus ilgas ārstēšanas, lai gan precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma;
- imūnai aizsardzībai svarīgo CD4+ un it īpaši CD8+ T šūnu skaita būtiska samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu);
- iepriekšēja imūnsupresīva vai imūnmodulējoša ārstēšana (skatīt tālāk).

Ārstiem ir jāizmeklē pacienti, lai noteiktu, vai simptomi liecina par neiroloģisku disfunkciju, un, ja tie par to liecina, vai tie ir tipiski MS simptomi un vai var liecināt par PML.

Tiklīdz parādās pirmā pazīme vai simptoms, kas liecina par PML, tegomilfumarāta lietošana ir jāpārtrauc un ir jānozīmē atbilstoši diagnostiski izvērtējumi, tai skaitā JCV DNS noteikšana cerebrospinālajā šķidrumā (CSS), izmantojot kvantitatīvas polimerāzes ķēdes reakcijas (PQR) metodi. PML simptomi var būt līdzīgi recidivējošas multiplās sklerozes simptomiem. Tipiskie ar PML saistītie simptomi ir daudzveidīgi, attīstās vairāku dienu līdz nedēļu laikā un ir progresējošs nespēks vienā ķermeņa pusē vai ekstremitāšu neveiklums, redzes traucējumi un domāšanas, atmiņas un orientācijas izmaiņas, kas izraisa apjukumu un personības izmaiņas. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība simptomiem, kas liecina par PML un kurus pacients var neievērot. Pacienti arī jānorāda, ka viņiem jāinformē partneris vai aprūpētājs par savu ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neievēro.

PML var rasties tikai JCV infekcijas klātbūtnē. Jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz JCV antivielu noteikšanas serumā precizitāti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu, nav pētīta. Jāņem vērā arī tas, ka negatīvs antivielu pret JCV testa rezultāts (ja limfocītu skaits ir normāls) neizslēdz turpmākas JCV infekcijas iespēju.

Ja pacientam attīstās PML, tegomilfumarāta lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pirms ārstēšanas ar imūnsupresīvām vai imūnmodulējošām zālēm

Pētījumi, lai izvērtētu tegomilfumarāta efektivitāti un drošumu, pārejot no citām slimību modificējošām zālēm, nav veikti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tegomilfumarātu, ir iespējama iepriekšējās imūnsupresīvas terapijas ietekme uz PML attīstību.

PML gadījumi ir bijuši pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar natalizumabu, kam PML rašanās ir pierādīts risks. Ārstiem jāņem vērā, ka PML gadījumi, kas rodas neilgi pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas, var nebūt saistīti ar limfopēniju.

Turklāt vairums apstiprināto ar dimetilfumarātu saistīto PML gadījumu radās pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši imūnmodulējošu terapiju.

Pacientiem pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz tegomilfumarātu, jāņem vērā šo citu zāļu eliminācijas pusperiods un iedarbības veids, lai neradītu papildu ietekmi uz imunitāti un vienlaikus samazinātu MS recidīva risku. Pirms tegomilfumarāta lietošanas un regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt pilnu asins ainu (skatīt iepriekš apakšpunktu “Asins/laboratoriskās analīzes”).

Smagi nieru vai aknu darbības traucējumi

Tegomilfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem. Tādēļ, apsverot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smaga aktīva kuņģa un zarnu trakta slimība

Tegomilfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagu, aktīvu kuņģa un zarnu trakta slimību. Tāpēc šiem pacientiem ir jāievēro piesardzība.

Pietvīkums

Klīniskajos pētījumos 34% ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās pietvīkums. Vairākumam pacientu, kuriem radās pietvīkums, tas bija viegls vai vidēji smags. Pētījumu, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, dati liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Īss ārstēšanas kurss ar 75 mg acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka var būt lietderīgs pacientiem, kuriem pietvīkums ir nepanesams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Divos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem zāļu lietošanas periodā samazinājās pietvīkuma sastopamība un smaguma pakāpe.

Klīniskajos pētījumos 3 no 2560 ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās nopietni pietvīkuma simptomi, kas, iespējams, bija paaugstinātas jutības vai anafilaktoīdas reakcijas. Šīs nevēlamās blakusparādības nebija dzīvībai bīstamas, taču to dēļ bija nepieciešama hospitalizācija. Ārsti, kas ordinē zāles, un pacienti ir jābrīdina par šādu iespējamību smagas pietvīkuma reakcijas gadījumā (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem pēc dimetilfumarāta lietošanas. Simptomi var ietvert elpas trūkumu, hipoksiju, hipotensiju, angioedēmu, izsitumus vai nātreni. Dimetilfumarāta izraisītas anafilakses mehānisms nav zināms.

Parasti šādas reakcijas attīstās pēc pirmās devas lietošanas, taču tās var attīstīties arī jebkurā brīdī ārstēšanas kursa laikā un var būt smagas un dzīvībai bīstamas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja viņiem rodas anafilakses pazīmes vai simptomi, viņiem jāpārtrauc tegomilfumarāta lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstēšanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

III fāzes placebo kontrolētos dimetilfumarāta pētījumos infekciju (60%, salīdzinot ar 58%) un nopietnu infekciju (2%, salīdzinot ar 2%) sastopamība attiecīgi ar dimetilfumarātu vai placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga.

Tomēr tegomilfumarāta imūnmodulējošo īpašību dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu), ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver ārstēšanas ar tegomilfumarātu pārtraukšana un pirms terapijas atkārtotas atsākšanas ir jāpārvērtē ārstēšanas ieguvuma un riska attiecība. Pacientiem, kuri lieto tegomilfumarātu, jāsniedz norādījumi, ka par infekciju simptomiem ir jāziņo ārstam. Pacienti ar nopietnām infekcijām nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar tegomilfumarātu, kamēr infekcija(-as) nav izzudusi(-šas).

Pacientiem ar limfocītu skaitu $< 0,8 \times 10^9/l$ vai $< 0,5 \times 10^9/l$ netika novērota nopietnu infekciju sastopamības palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšana tiek turpināta, neskatoties uz vidēji smagu līdz smagu un ilgstošu limfopēniju, nevar izslēgt oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā PML, risku (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu par PML).

Herpes zoster infekcijas

Lietojot dimetilfumarātu, ir bijuši herpes zoster gadījumi. Vairums gadījumu nebija smagi, tomēr ir ziņots par smagiem gadījumiem, tai skaitā par diseminētu herpes zoster, oftalmoloģisku *herpes zoster*, *herpes zoster oticus*, neiroloģisku *herpes zoster* infekciju, kā arī par *herpes zoster* meningoencefalītu un *herpes zoster* meningomielītu. Šīs notikumi var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas kursa laikā. Pacienti, kuri lieto dimetilfumarātu, ir jākontrolē, vai nerodas *herpes zoster* infekcijas pazīmes un simptomi, īpaši tad, ja tiek ziņots par vienlaicīgu limfocitopēniju. Ja rodas herpes zoster infekcija,

jānodrošina atbilstoša herpes zoster infekcijas ārstēšana. Pacienti, kuriem ir smaga infekcija, jāapsver terapijas pārtraukšana, līdz tā ir izzudusi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzsākšana

Lai samazinātu pietūkuma rašanos un nevēlamu blakusparādību attīstību kuņģa un zarnu traktā, ārstēšana jāuzsāk pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fankoni sindroms

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, ir ziņots par Fankoni sindroma gadījumiem. Agrīna Fankoni sindroma diagnostika un tegomilfumarāta terapijas pārtraukšana ir svarīga, lai novērstu nieru darbības traucējumu un osteomalācijas rašanos, jo sindroms parasti ir atgriezenisks. Vissvarīgākās pazīmes ir proteīnūrija, glikozūrija (ar normālu cukura līmeni asinīs), hiperaminoacidūrija un fosfatūrija (var būt vienlaicīgi ar hipofosfatēmiju). Slimības progresēšana var ietvert tādas simptomus kā poliūrija, polidipsija un proksimālo muskuļu vājums. Retos gadījumos var rasties hipofosfatēmiska osteomalācija ar nelokalizētām kaulu sāpēm, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā un stresa lūzumiem. Jāņem vērā, ka Fankoni sindroms var rasties bez paaugstināta kreatinīna līmeņa vai zema glomerulārās filtrācijas ātruma rādītājiem. Neskaidru simptomu gadījumā jāapsver Fankoni sindroma iespējamība un jānozīmē attiecīgie izmeklējumi.

Pediātriskā populācija

Drošuma profils bērniem un pieaugušajiem ir kvalitatīvi līdzīgs, tāpēc brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz bērniem. Drošuma profila kvantitatīvās atšķirības skatīt 4.8. apakšpunktā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā – pēc būtības tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju, imūnsupresīva vai kortikosteroīdu terapija

Tegomilfumarāts nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju vai imūnsupresīvām zālēm, tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos recidīva ārstēšanai vienlaicīgi izmantojot īsu intravenozi ievadītu kortikosteroīdu kursu, tas nebija saistīts ar klīniski nozīmīgu infekcijas riska paaugstināšanos.

Vakcīnas

Tegomilfumarāta lietošanas laikā var apsvērt nedzīvu vakcīnu vienlaicīgu ievadīšanu saskaņā ar valstī noteikto vakcinācijas kalendāru. Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistīts kopumā 71 pacients ar recidivējošu remitējošu multiplo sklerozi, pacientiem, kuri lietoja dimetilfumarāta 240 mg divas reizes dienā vismaz 6 mēnešus (n = 38) vai nepegilētu interferonu vismaz 3 mēnešus (n = 33), izveidojās salīdzināma imūnās atbildes reakcija (definēta kā titra palielināšanās ≥ 2 reizes, salīdzinot titru pirms un pēc vakcinācijas) pret stingumkrampju toksoīdu (sensibilizējošs antigēns) un meningokoku C grupas polisaharīdu konjugētu vakcīnu (neoantigēns), turpretim imūnā atbildes reakcija pret dažādiem 23-valentas pneimokoku polisaharīdu nekonjugētās vakcīnas (no T šūnām neatkarīgs antigēns) serotipiem atšķīrās abās ārstēšanas grupās. Pozitīvu imūno atbildes reakciju (definēta kā antivielu titra palielināšanās ≥ 4 reizes) pret trijām vakcīnām sasniedza mazāk pacientu abās ārstēšanas grupās. Nelielā atbildes reakcijā skaitliska atšķirība pret stingumkrampju toksoīdu un pneimokoku polisaharīdu 3. serotipu bija par labu nepegilētam interferonam.

Klīniskie dati par dzīvu, novājinātu vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto tegomilfumarātu, nav pieejami. Dzīvās vakcīnas var paaugstināt klīniskās infekcijas risku, tāpēc tās

nedrīkst ievadīt pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tegomilfumarātu, ja vien atsevišķos gadījumos šis potenciālais risks neatsver indivīda nevakcinēšanas risku.

Citi fumārskābes atvasinājumi

Ārstēšanas laikā jāizvairās no citu fumārskābes atvasinājumu (lokālas vai sistēmiskas, piemēram, dimetilfumarāta) lietošanas.

Cilvēka organismā dimetilfumarātu pirms tā nokļūšanas sistēmiskā asinsritē plaši metabolizē esterāzes, pēc tam metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. *In vitro* CYP inhibīcijas un indukcijas pētījumos, p-glikoproteīna pētījumā vai pētījumos par dimetilfumarāta un monometilfumarāta (tegomilfumarāta un dimetilfumarāta primārā metabolīta) saistīšanos ar olbaltumvielām iespējamu zāļu mijiedarbības risku neatklāja.

Citu vielu ietekme uz dimetilfumarātu

Pacientiem ar multiplo sklerozi bieži lietotu zāļu — intramuskulāras bēta-1a interferona un glatiramera acetāta injekcijas — iespējamo mijiedarbību ar dimetilfumarātu pārbaudīja klīniski, un tās nemainīja dimetilfumarāta farmakokinētiskās īpašības.

Pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem iegūtie pierādījumi liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Divos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 325 mg (vai līdzvērtīgu devu) acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka 30 minūtes pirms dimetilfumarāta attiecīgi 4 dienas vai 4 nedēļas, dimetilfumarāta farmakokinētikas profils nemainījās. Pirms acetilsalicilskābes un tegomilfumarāta vienlaicīgas lietošanas pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (MS) ir jāizvērtē ar acetilsalicilskābes terapiju saistītie iespējamie riski. Ilgstošā (> 4 nedēļas), nepārtraukta acetilsalicilskābes lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, diurētiskiem līdzekļiem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai litiju) pacientiem, kuri lieto tegomilfumarātu, var palielināt nevēlamas ietekmes uz nierēm (piemēram, proteinūrijas; skatīt 4.8. apakšpunktu) iespējamību (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu “Asins/laboratoriskās analīzes”).

Mērens alkohola patēriņš neietekmēja dimetilfumarāta iedarbību un nebija saistīts ar nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos. No stipro (vairāk nekā 30% alkohola tilpumā) alkoholisko dzērienu patēriņa lielā apjomā ir jāizvairās stundu pēc dimetilfumarāta lietošanas, jo alkohols var palielināt kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību biežumu.

Dimetilfumarāta ietekme uz citām vielām

Lai gan pētījumos ar tegomilfumarātu *in vitro* CYP indukcijas pētījumos netika pierādīta dimetilfumarāta un perorālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbība. Pētījumā *in vivo* dimetilfumarāta un perorāla kontracepcijas līdzekļa (norgestimāta un etinilestradiola) vienlaicīga lietošana neizraisīja nekādas būtiskas perorālā kontracepcijas līdzekļa iedarbības izmaiņas. Mijiedarbības pētījumi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progestogēnus, nav veikti, tomēr tegomilfumarāta ietekme uz to iedarbību nav gaidāma.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības ar dimetilfumarātu pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par tegomilfumarāta lietošanu grūtniecēm nav. Pamatojoties uz grūtniecības reģistru un spontāniem ziņojumiem pēcreģistrācijas periodā, ir pieejami dati par vidēju skaitu (no 300 līdz 1000 grūtniecības iznākumiem) sievietēm grūtniecības laikā. Dimetilfumarāta grūtniecības reģistrā tika dokumentēti prospektīvi iegūti dati par 289 grūtniecības iznākumiem pacientēm ar MS, kuras bija pakļautas dimetilfumarāta iedarbībai. Dimetilfumarāta iedarbības ilguma mediāna bija 4,6 gestācijas nedēļas ar ierobežotu iedarbību pēc sestās gestācijas nedēļas (44 grūtniecības iznākumi). Dimetilfumarāta iedarbība tik agrīnā grūtniecības posmā nebija saistīta ar malformācijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Risks, kas saistīts ar ilgāku dimetilfumarāta iedarbību vai iedarbību vēlākos grūtniecības posmos, nav zināms.

Pētījumi ar dzīvniekiem par dimetilfumarātu pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no tegomilfumarāta lietošanas grūtniecības laikā. Tegomilfumarātu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams un ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tegomilfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt tegomilfumarāta lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un ārstēšanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Datu par tegomilfumarāta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Preklīnisko pētījumu dati ar citu vielu neliecina, ka dimetilfumarāts būtu saistīts ar paaugstinātu fertilitātes pavājināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tegomilfumarāts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Iekšķīgi lietojot, tegomilfumarāts un dimetilfumarāts tiek ātri metabolizēti līdz monometilfumarātam, pirms tie nonāk sistēmiskā cirkulācijā, un pēc metabolizēšanās blakusparādības ir līdzīgas.

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir pietvīkums (35%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (t. i., caureja (14%), slikta dūša (12%), sāpes vēderā (10%), sāpes vēdera augšdaļā (10%)). Pietvīkuma un kuņģa un zarnu trakta reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērotas pietvīkuma un kuņģa un zarnu trakta reakcijas, tās var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana ar dimetilfumarātu pacientiem tika pārtraukta (sastopamība – > 1%), ir pietvīkums (3%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (4%).

Placebo kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos dimetilfumarātu saņēma kopumā 2513 pacienti laika periodā līdz 12 gadiem, kuras kopējā iedarbība bija līdzvērtīga 11 318 persongadiem. Kopumā 1169 pacienti saņēma ārstēšanu ar dimetilfumarātu vismaz 5 gadus, un 426 pacienti saņēma ārstēšanu ar dimetilfumarātu vismaz 10 gadus. Nekontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze atbilst pieredzei, kas iegūta placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem ir norādītas tālāk tabulā.

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, izmantojot MedDRA ieteiktos terminus. Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir izteikta atbilstoši šādām grupām:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($> 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$);
- ļoti reti ($< 1/10\,000$);
- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Infekcijas un infestācijas	Gastroenterīts	Bieži
	Progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML)	Nav zināms
	Herpes zoster	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija	Bieži
	Leikopēnija	Bieži
	Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilakse	Nav zināms
	Aizdusa	Nav zināms
	Hipoksija	Nav zināms
	Hipotensija	Nav zināms
	Angioedēma	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Dedzināšanas sajūta	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Ļoti bieži
	Karstuma viļņi	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rinoreja	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Dispepsija	Bieži
	Gastrīts	Bieži
	Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Zāļu izraisīts aknu bojājums	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži
	Izsitumi	Bieži
	Eritēma	Bieži
	Alopēcija	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija	Bieži

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Karstuma sajūta	Bieži
Izmeklējumi	Ketonvielas urīnā	Ļoti bieži
	Albumīns urīnā	Bieži
	Samazināts leukocītu skaits	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pietvīkums

Placebo kontrolētos pētījumos pietvīkuma (34% salīdzinot ar 4%) un karstuma viļņu (7% salīdzinot ar 2%) sastopamība attiecīgi ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, bija lielāka. Pietvīkumu parasti apraksta kā pietvīkumu vai karstuma viļņus, bet tas var ietvert arī citus traucējumus (piemēram, siltuma sajūtu, apsārtumu, niezi un dedzināšanas sajūtu). Pietvīkuma reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērots pietvīkums, tas var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Pacientiem, kuriem radās pietvīkums, tas lielākoties bija viegls vai vidēji smags. Kopumā 3% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu pārtrauca šo zāļu lietošanu pietvīkuma dēļ. Smagu pietvīkumu, kas var izpausties ar ģeneralizētu eritēmu, izsitumiem un/vai niezi, novēroja mazāk nekā 1% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu (piemēram, caureja [14%, salīdzinot ar 10%], slikta dūša [12%, salīdzinot ar 9%], sāpes vēdera augšdaļā [10%, salīdzinot ar 6%], sāpes vēderā [9%, salīdzinot ar 4%], vemšana [8%, salīdzinot ar 5%] un dispepsija [5%, salīdzinot ar 3%]) sastopamība ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Kuņģa un zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām bija tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novēroja kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus, tie var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Vairumam pacientu, kuriem radās kuņģa un zarnu trakta traucējumi, tie bija viegli vai vidēji smagi. Četri procenti (4%) ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu tā lietošanu pārtrauca kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ. Smagu kuņģa un zarnu trakta traucējumu, tai skaitā gastroenterīta un gastrīta, sastopamība ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija 1% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pamatojoties uz placebo kontrolēto pētījumu datiem, lielākajai daļai pacientu bija paaugstināts transamināžu līmenis, kas < 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR). Paaugstināta aknu transamināžu līmeņa lielāku sastopamību ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja galvenokārt pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos. Alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR novēroja attiecīgi 5% un 2% ar placebo ārstēto pacientu un 6% un 2% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Zāļu lietošanu paaugstināta aknu transamināžu līmeņa dēļ pārtrauca < 1% pacientu, un šis rādītājs bija līdzīgs ar dimetilfumarātu un ar placebo ārstēto pacientu vidū. Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR nenovēroja.

Pēcreģistrācijas periodā pēc dimetilfumarāta lietošanas ir ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un zāļu izraisītu aknu bojājuma gadījumiem (transamināžu līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR), kas izzuda pēc terapijas pārtraukšanas.

Limfopēnija

Placebo kontrolētos pētījumos lielākajai daļai pacientu (> 98%) limfocītu skaits bija normāls pirms ārstēšanas uzsākšanas. Uzsākot ārstēšanu ar dimetilfumarātu, vidējais limfocītu skaits pirmā gada laikā

samazinājās, pēc tam sasniedzot plato. Limfocītu skaits vidēji samazinājās par aptuveni 30% no sākotnējā stāvokļa rādītāja. Limfocītu skaita vidējā vērtība un mediāna saglabājās normas robežās. Limfocītu skaitu $< 0,5 \times 10^9/l$ novēroja $< 1\%$ ar placebo ārstēto pacientu un 6% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9/l$ novēroja 1 ar dimetilfumarātu ārstētam pacientam, bet nenovēroja nevienam ar placebo ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos (gan kontrolētos, gan nekontrolētos) 41% ar dimetilfumarātu ārstētu pacientu bija limfopēnija (šajos pētījumos definēta kā $< 0,91 \times 10^9/l$). Viegla limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,8 \times 10^9/l$ līdz $< 0,91 \times 10^9/l$) tika novērota 28% pacientu; vidēji smaga limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 11% pacientu; smaga limfopēnija (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 2% pacientu. Pacientu ar smagu limfopēniju grupā limfocītu skaits, turpinot terapiju, vairumā gadījumu saglabājās $< 0,5 \times 10^9/l$.

Turklāt nekontrolētā, prospektīvā pēcreģistrācijas pētījumā dimetilfumarāta terapijas 48. nedēļā ($n = 185$) CD4+ T šūnu skaits bija vidēji samazinājies (no $\geq 0,2 \times 10^9/l$ līdz $< 0,4 \times 10^9/l$) vai būtiski samazinājies ($< 0,2 \times 10^9/l$) attiecīgi līdz 37% vai 6% pacientu, savukārt CD8+ T šūnu skaits samazinājās biežāk – $< 0,2 \times 10^9/l$ līdz 59% pacientu un $< 0,1 \times 10^9/l$ līdz 25% pacientu. Kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal* – LLN), tika novēroti, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir ziņots par inficēšanās gadījumiem ar Džona Kaningema vīrusu (*John-Cunningham virus*, JCV), kas izraisa progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu). PML var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. Vienā no klīniskajiem pētījumiem vienam pacientam, kuram ilgstoši bija smaga limfopēnija (3,5 gadu periodā limfocītu skaits pārsvarā bija $< 0,5 \times 10^9/l$) un kurš lietoja dimetilfumarātu, attīstījās PML ar letālu iznākumu. Pēcreģistrācijas periodā PML radās arī vidēji smagas un vieglas limfopēnijas gadījumā ($> 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$, kas definēts pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsaucē diapazona).

Vairākos PML gadījumos, PML diagnosticēšanas laikā nosakot T šūnu apakškopas, tika konstatēts, ka CD8+ T šūnu skaits samazinājies līdz $< 0,1 \times 10^9/l$, savukārt CD4+ T šūnu skaita samazināšanās bija dažāda (robežās no $< 0,05$ līdz $0,5 \times 10^9/l$) un precīzāk korelēja ar limfopēnijas vispārējo smaguma pakāpi (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$). Attiecīgi šiem pacientiem bija palielinājusies CD4+/CD8+ attiecība.

Ilgstoša vidēji smaga vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr PML radās arī pacientiem ar vieglu limfopēniju. Turklāt pēcreģistrācijas periodā vairums PML gadījumu radās > 50 gadus veciem pacientiem.

Herpes zoster infekcijas

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir saņemti ziņojumi par herpes zoster infekciju. Notiekošā ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kurā 1736 MS pacientus ārstē ar dimetilfumarātu, aptuveni 5% pacientu radās viens vai vairāki herpes zoster infekcijas gadījumi, no kuriem 42% bija viegli, 55% bija vidēji smagi un 3% bija smagi. Laiks līdz sākumam pēc pirmās dimetilfumarāta devas bija aptuveni no 3 mēnešiem līdz 10 gadiem. Četriem pacientiem bija nopietni notikumi, visos gadījumos novēroja atlabšanu. Vairumam pētāmo personu, tai skaitā tām, kurām bija smaga herpes zoster infekcija, limfocītu skaits pārsniedza normas apakšējo robežu. Vairumam pētāmo personu, kurām tā brīža limfocītu skaits bija mazāks par LLN, limfopēnija tika novērtēta kā vidēji smaga vai smaga. Pēcreģistrācijas periodā vairums *herpes zoster* infekcijas gadījumu nebija smagi, un tie tika izārstēti. Pēcreģistrācijas periodā pieejamie dati par absolūto limfocītu skaitu (ALS) pacientiem ar *herpes zoster* infekciju ir ierobežoti. Taču ziņojumos ir norādīts, ka vairumam pacientu bija vidēji smaga (no

$\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$) vai smaga (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $0,2 \times 10^9/l$) limfopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko izmeklējumu novirzes

Placebo kontrolētos pētījumos ketonvielu līmenis urīnā (1+ vai augstāks) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija biežāk (45%) nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (10%). Klīniskajos pētījumos nevēlamas klīniskās sekas nenovēroja.

Ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, 1,25-dihidroksivitamīna D līmenis pazeminājās (procentuālās samazināšanās mediāna pēc 2 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 25% un 15%), bet parathormona (PTH) līmenis ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, paaugstinājās (procentuālās palielināšanās mediāna pēc 2 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi 29% un 15%). Abu rādītāju vidējās vērtības saglabājās normas robežās.

Pārejoša eozinofilo leukocītu vidējā skaita palielināšanās tika novērota pirmajos 2 terapijas mēnešos.

Pediatriskā populācija

96 nedēļu ilgā atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pediatrikie pacienti ar RRMS (n = 7 vecumā no 10 līdz mazāk nekā 13 gadiem un n = 71 vecumā no 13 līdz mazāk nekā 18 gadiem) tika ārstēti ar 120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā. Drošuma profils pediatrikiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem.

Pediatrisko pacientu klīniskā pētījuma plānojums atšķīrās no placebo kontrolēto pieaugušo klīnisko pētījumu plānojuma. Tāpēc nevar izslēgt to, ka pediatrisko pacientu populācijas nevēlamo blakusparādību skaita atšķirības no pieaugušo pacientu populācijas ir ietekmējis klīniskā pētījuma plānojums.

Bērnu populācijā biežāk nekā pieaugušajiem ($\geq 10\%$) tika ziņots par šādām blakusparādībām:

- par galvassāpēm ziņoja 28% pacientu, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, salīdzinot ar 36% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu;
- par kuņģa un zarnu trakta traucējumiem ziņoja 74% pacientu, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, salīdzinot ar 31% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu. No tiem, par sāpēm vēderā un vemšanu visbiežāk ziņoja dimetilfumarāta grupā;
- par elpošanas sistēmas traucējumiem, krūšu kurvja un videnes slimībām ziņoja 32% pacientu, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, salīdzinot ar 11% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu. No tiem, par sāpēm mutes dobumā un rīklē, kā arī par klepu visbiežāk ziņoja dimetilfumarāta grupā;
- par dismenoreju ziņoja 17% pacientu, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, salīdzinot ar 7% pacientu, kuri ārstēti ar bēta-1a interferonu.

Nelielā 24 nedēļu ilgā atklātā, nekontrolētā pētījumā pediatrikiem pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem (120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā; n = 22), kam sekoja 96 nedēļu ilgs pagarinājuma pētījums (240 mg divas reizes dienā; n = 20), drošuma profils pediatrikiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotajos pārdozēšanas gadījumos aprakstītie simptomi atbilda zināmajam zāļu blakusparādību profilam. Terapeitiskas ieviešanas, lai veicinātu dimetilfumarāta elimināciju, nav zināmas, tāpat nav arī zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzsākt simptomātisku atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATK kods: L04AX10

Darbības mehānisms

Tegomilfumarāta terapeitiskās iedarbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā nav pilnībā izprasts. Tegomilfumarāta iedarbību nodrošina galvenais aktīvais metabolīts — monometilfumarāts. Preklīniskie pētījumi liecina, ka monometilfumarāta farmakodinamiskās atbildes reakcijas izraisa galvenokārt nukleāram faktoram (eritroīdatvasinātā-2) līdzīgā 2. (Nrf2) transkripcijas ceļa aktivizācija. Pierādīts, ka dimetilfumarāts pacientiem aktivizē no Nrf2 atkarīgos antioksidantu ģēnus (piemēram, NAD(P)H dehidrogenāzi, hinonu 1 un [NQO1]).

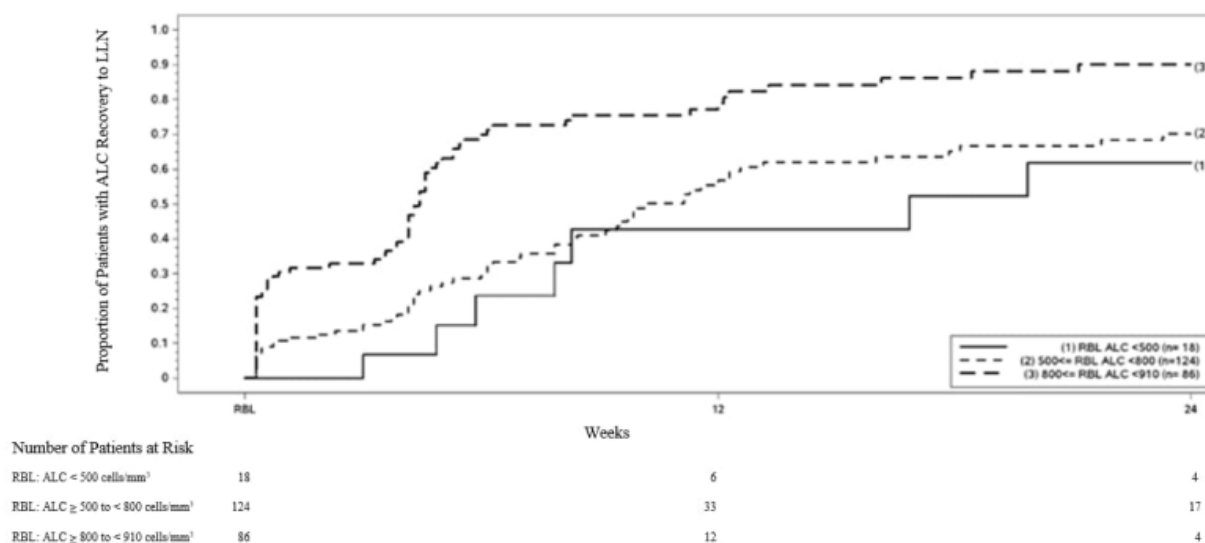
Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz imūno sistēmu

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādītas dimetilfumarāta pretiekaisuma un imūnmodulējošās īpašības. Dimetilfumarāts un monometilfumarāts (galvenais dimetilfumarāta un tegomilfumarāta metabolīts) nozīmīgi mazināja imūnās sistēmas šūnu aktivizāciju un turpmāku iekaisumu veicinošu citokīnu atbrīvošanos, reaģējot uz iekaisuma stimuliem preklīniskos modeļos. Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar psoriāzi, dimetilfumarāts ietekmēja arī limfocītu fenotipus, nomācot iekaisumu veicinošos citokīnu profilus (TH1, TH17) un izraisot pretiekaisuma citokīnu profilu (TH2) produkciju. Dimetilfumarāts terapeitiskā aktivitātē ir pierādīta vairākos iekaisuma un neiroiekaisuma izraisīta bojājuma modeļos. 3. fāzes pētījumos (DEFINE, CONFIRM un ENDORSE) MS pacientiem pēc ārstēšanas ar dimetilfumarātu vidējais limfocītu skaits pirmajā gadā samazinājās vidēji par aptuveni 30% no sākotnējās vērtības, pēc tam sasniedzot plato. Šajos pētījumos pacientus, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (LLN, 910 šūnas uz mm³), novēroja, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN.

1. attēlā ir norādīts pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN, pamatojoties uz aprēķiniem pēc Kaplana-Meijera metodes, bez ilgstošas smagas limfopēnijas. Atlabšanas sākotnējais stāvoklis (*recovery baseline*, RBL) bija definēts kā pēdējais ALS ārstēšanas laikā pirms dimetilfumarāta terapijas pārtraukšanas. Aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri atveseļojās līdz LLN ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. un 24. nedēļā un kuriem RBL brīdī bija viegla, vidēji smaga vai smaga limfopēnija, ir norādīts 1. tabulā, 2. tabulā un 3. tabulā ar 95% ticamības intervālu katram punkta novērtējumam. Dzīvildzes funkcijas Kaplana-Meijera vērtējuma standartklūda ir aprēķināta, izmantojot Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

1. attēls. Kaplana-Meijera metode; pacientu īpatsvars ar ALS atjaunošanos līdz LLN ≥ 910 šūnas/mm³ no atlabšanas sākotnējā stāvokļa (RBL)



1. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija viegla limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vieglu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 86	12. nedēļa N = 12	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušo īpatsvars (95% TI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti ar ALS < 910 un 800 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

2. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija vidēji smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vidēji smagu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 124	12. nedēļa N = 33	24. nedēļa N = 17
LLN sasniegušo īpatsvars (95 % TI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti ar ALC < 800 un ≥ 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

3. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kuri sasniedza LLN un kuriem atlabšanas sākotnējā stāvoklī (RBL) bija smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar smagu limfopēniju ^a	Sākotnējais stāvoklis N = 18	12. nedēļa N = 6	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušo īpatsvars (95% TI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti ar ALC < 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pēc iekšķīgas lietošanas tegomilfumarātu un dimetilfumarātu ātri metabolizē esterāzes pirms tie nonāk sistēmiskajā cirkulācijā, veidojot to pašu aktīvo metabolītu — monometilfumarātu. Tegomilfumarāta un dimetilfumarāta FK salīdzināmība ir pierādīta, analizējot monometilfumarāta iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc sagaidāms, ka efektivitātes profili būs līdzīgi. Turklāt abos galvenajos bioekvivalences pētījumos ziņoto blakusparādību raksturs, veids un biežums tegomilfumarātam un dimetilfumarātam bija līdzīgs.

Klīniskie pētījumi ar dimetilfumarātu

Divi 2 gadus ilgi randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi (DEFINE, kurā piedalījās 1234 pacienti, un CONFIRM, kurā piedalījās 1417 pacienti) veikti pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS). Šajos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar progresējošām MS formām.

Efektivitāti (skatīt 4. tabulu) un drošumu pierādīja pacientiem, kuriem Izvērstās invaliditātes statusa skalas (*expanded disability status scale* — EDSS) vērtējums bija robežās no 0 līdz 5 (ieskaitot) un kuriem bija vismaz 1 recidīvs gada laikā pirms randomizācijas vai kuriem 6 nedēļu laikā pirms randomizācijas galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējums bija vismaz viens gadolīniju uzkrājums (Gd+) bojājums. Pētījumā CONFIRM izmantoja vērtētājam maskētas (t. i., dati ir maskēti pētījuma ārstam/pētniekam, kurš vērtē atbildes reakciju uz pētījuma terapiju) atsauces salīdzinājuma zāles — glatiramera acetātu.

Pētījumā DEFINE pacientiem bija šādas sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas: vecums 39 gadi, slimības ilgums 7,0 gadi, EDSS vērtējums 2,0. Turklāt 16% pacientu EDSS rādītājs bija > 3,5, 28% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 42% pacientu iepriekš bija saņēmuši citu apstiprinātu MS terapiju. MRI grupā 36% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (vidējais Gd+ bojājumu skaits 1,4).

Pētījumā CONFIRM pacientiem bija šādas sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas: vecums 37 gadi, slimības ilgums 6,0 gadi, EDSS vērtējums 2,5. Turklāt 17% pacientu EDSS rādītājs bija > 3,5, 32% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 30% pacientu iepriekš bija saņēmuši citu apstiprinātu MS terapiju. MRI grupā 45% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (vidējais Gd+ bojājumu skaits 2,4).

Salīdzinot ar placebo, ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija klīniski nozīmīga un statistiski ticama primārā mērķa kritērija pētījumā DEFINE samazināšanās — pacientu īpatsvars ar recidīvu pēc 2 gadiem, kā arī primārā mērķa kritērija pētījumā CONFIRM samazināšanās — ikgadējais recidīvu rādītājs (*annual relapse rate*, ARR) pēc 2 gadiem.

Pētījumā CONFIRM ARR glatiramēra acetātam un placebo rādītājs bija attiecīgi 0,286 un 0,401, kas atbilst samazinājumam par 29% ($p=0,013$), kas atbilst apstiprinātajai zāļu ordinēšanas informācijai.

4. tabula. Pētījuma DEFINE un CONFIRM klīniskie un MRI mērķa kritēriji

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarāts 240 mg Divas reizes dienā	Placebo	Dimetilfumarāts 240 mg Divas reizes dienā	Glatiramera acetāts
Klīniskie mērķa kritēriji^a					
Pacientu skaits	408	410	363	359	350
Ikgadējais recidīvu rādītājs	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rādītāju attiecība (95% TI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Pētāmo personu ar recidīvu īpatsvars	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riska attiecība (95% TI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)

Pētāmo personu īpatsvars ar 12 nedēļu laikā apstiprinātu invaliditātes progresēšanu	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Pētāmo personu īpatsvars ar 24 nedēļu laikā apstiprinātu invaliditātes progresēšanu	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI mērķa kritēriji^b					
Pacientu skaits	165	152	144	147	161
Vidējais (mediāna) jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu skaits 2 gadu laikā	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Vidējais (mediāna) Gd bojājumi 2 gadu laikā	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)***
Riska attiecība (95% TI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Vidējais (mediāna) jaunu T1 hipointensīvu bojājumu skaits 2 gadu laikā	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes veiktas ārstēšanai paredzētām pacientu grupām; ^b MRI analīzei izmantota MRI grupa.

*p vērtība < 0,05; ** p vērtība < 0,01; *** p vērtība < 0,0001; # nav statistiskas ticamības.

Atklātā, nekontrolētā 8 gadus ilgā pētījuma pagarinājumā (ENDORSE) iekļāva 1736 piemērotus RRMS pacientus no pivotālajiem pētījumiem (DEFINE un CONFIRM). Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt dimetilfumarāta ilgtermiņa drošumu pacientiem ar RRMS. No 1736 pacientiem aptuveni puse (909, 52%) tika ārstēti 6 gadus vai ilgāk. Visos 3 pētījumos 501 pacients nepārtraukti saņēma dimetilfumarāta 240 mg divas reizes dienā, un 249 pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši placebo pētījumos DEFINE un CONFIRM, pētījumā ENDORSE saņēma zāles 240 mg divas reizes dienā. Pacientiem, kuri nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā, ārstēšana ilga līdz 12 gadiem.

Pētījuma ENDORSE laikā vairāk nekā pusei pacientu, kuri ārstēti ar dimetilfumarāta 240 mg divas reizes dienā, nebija recidīva. Pacientiem, kuri visos 3 pētījumos nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā, korigētais ARR pētījumos DEFINE un CONFIRM bija 0,187 (95% TI: 0,156; 0,224) un pētījumā ENDORSE — 0,141 (95% TI: 0,119; 0,167). Pacientiem, kuri iepriekš saņēma placebo, korigētais ARR samazinājās no 0,330 (95% TI: 0,266; 0,408) pētījumos DEFINE un CONFIRM līdz 0,149 (95% TI: 0,116; 0,190) pētījumā ENDORSE.

Pētījumā ENDORSE lielākajai daļai pacientu (> 75%) nebija apstiprināta invaliditātes progresēšana (ko noteica kā 6 mēnešu noturīgu invaliditātes progresēšanu). Trīs pētījumu apvienotie rezultāti pierādīja, ka ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija stabils un zems apstiprinātas invaliditātes progresēšanas rādītājs ar nelielu EDSS vidējā vērtējuma palielināšanos pētījumā ENDORSE. MRI novērtējumi (līdz 6. gadam, ietverot 752 pacientus, kuri iepriekš bija iekļauti pētījumu DEFINE un CONFIRM MRI kohortā) pierādīja, ka lielākajai daļai pacientu (aptuveni 90%) nebija gadolīniju uzkrājošu bojājumu. 6 gadu laikā ikgadējais korigētais jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 un jaunu T1 bojājumu vidējais skaits saglabājās mazs.

Efektivitāte pacientiem ar augstu slimības aktivitāti

Pētījumos DEFINE un CONFIRM pacientu ar augstu slimības aktivitāti apakšgrupā tika novērota konsekventa terapijas ietekme uz recidīviem, tomēr ietekme uz laiku līdz 3 mēnešu pastāvīgu invaliditātes progresēšanu netika skaidri noteikta. Atkarībā no pētījuma plānojuma augsta slimības aktivitāte tika definēta šādi:

- pacienti ar 2 vai vairāk recidīviem viena gada laikā un vienu vai vairāk MRI noteiktiem Gd uzkrājošiem bojājumiem galvas smadzenēs (n = 42 pētījumā DEFINE; n = 51 pētījumā CONFIRM) vai
- pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas uz pilnu vai adekvātu bēta interferona terapijas kursu (vismaz 1 gadu ilga terapija), kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs iepriekšējā gada terapijas laikā un galvas MRI noteikti vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi vai vismaz viens Gd uzkrājošs bojājums, vai pacienti ar neizmainītu vai palielinātu recidīva rādītāju iepriekšējā gada laikā, salīdzinot ar iepriekšējiem 2 gadiem (n = 177 pētījumā DEFINE; n = 141 pētījumā CONFIRM).

Pediatriskā populācija

Tegomilfumarāta efektivitāte bērniem nav pierādīta. Tomēr, tā kā tegomilfumarāta un dimetilfumarāta bioekvivalence tika pierādīta pieaugušajiem, ir sagaidāms, ka, pamatojoties uz šiem rezultātiem, ekvimolāras tegomilfumarāta devas izraisīs līdzīgu monometilfumarāta iedarbības līmeni pusaudžiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem, kā novērots šajā populācijā ar dimetilfumarātu.

Dimetilfumarāta drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar RRMS tika novērtēta randomizētā, atklātā, aktīvi kontrolētā (bēta-1a interferons) paralēlu grupu pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 10 līdz 18 gadiem. Viens simts piecdesmit pacienti tika randomizēti dimetilfumarāta (240 mg divas reizes dienā perorāli) vai bēta-1a interferona (30 µg vienu reizi nedēļā intramuskulāri) lietošanai 96 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem nebija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu galvas smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu skaits galvas smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Ir sniegta aprakstošā statistiska, jo primāro mērķa kritēriju apstiprinoša hipotēze iepriekš netika izvirzīta.

Pacientu īpatsvars ITT (*intent-to-treat* — ārstēšanai paredzētā) populācijā bez jauniem vai pirmreizēji pieaugošiem T2 bojājumiem MRI skenējumos 96. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 12,8% dimetilfumarāta grupā un 2,8% bēta-1a interferona grupā. Jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu vidējais skaits 96. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli un koriģējot pēc T2 bojājumu skaita sākotnējā stāvoklī un vecuma (ITT populācijā, neiekļaujot pacientus bez MRI skenējumiem), bija 12,4 dimetilfumarāta grupā un 32,6 bēta-1a interferona grupā.

Klīniskā recidīva varbūtība 96 nedēļu ilgā atklātā pētījuma beigās bija 34% dimetilfumarāta grupā un 48% bēta-1a interferona grupā.

Drošuma profils pediatriskiem pacientiem (vecumā no 13 līdz 18 gadiem), kuri saņēma dimetilfumarātu, kvalitatīvi atbilda tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tegomilfumarāta klīniskie pētījumi

Tegomilfumarāta cieto kapsulu klīniskā izstrādes programma ietver četrus farmakokinētikas pētījumus veselām pieaugušām pētāmajām personām.

Sākotnējais pētījums ļāva raksturot drošu tegomilfumarāta devu diapazonu, aprakstīt cilvēka metabolismu un izvēlēties galīgo farmaceitisko zāļu formu turpmākajiem galvenajiem bioekvivalences pētījumiem.

Trīs galvenie bioekvivalences pētījumi tika veikti, izmantojot dažādos maltītes. Visiem trim pētījumiem bija līdzīgs plāns, un tie tika veikti līdzīgās pētījumu populācijās ar veselīgiem vīriešiem un sievietēm.

Perorāli lietots tegomilfumarāts tiek pakļauts straujai presistēmiskai hidrolīzei esterāžu ietekmē un tiek pārveidots par tā primāro metabolītu, monometilfumarātu, un neaktīviem metabolītiem. Pēc perorālas lietošanas tegomilfumarātu plazmā kvantitatīvi noteikt nav iespējams. Tādēļ visi tegomilfumarāta bioekvivalences novērtējumi tika veikti, nosakot monometilfumarāta koncentrāciju plazmā.

Farmakokinētikas novērtējumā ir novērtēta monometilfumarāta iedarbība pēc tegomilfumarāta 348 mg un dimetilfumarāta 240 mg perorālas lietošanas. Tegomilfumarāta bioekvivalences pētījumi tika veikti tukšā dūšā, lietojot maltīti ar zemu tauku saturu un zemu kaloriju daudzumu (atbilst vieglas maltītes vai uzkodas uzņemšanai), kā arī lietojot maltīti ar augstu tauku saturu un augstu kaloriju daudzumu. Sagaidāms, ka tegomilfumarāts nodrošinās līdzīgu kopējo efektivitātes un drošuma profilu kā dimetilfumarāts.

Uzsūkšanās

Tegomilfumarāta zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur minitabletes, kas ir aizsargātas ar zarnās šķīstošu apvalku, tādēļ uzsūkšanās sākas tikai pēc to izkļūšanas no kuņģa (parasti tas notiek ātrāk nekā pēc 1 stundas). Monometilfumarāta vidējā T_{max} pēc tegomilfumarāta cieto kapsulu lietošanas ir 2,0 stundas (diapazonā no 0,75 līdz 5,0 stundām), ja tegomilfumarātu lieto tukšā dūšā, un 4,67 stundas (diapazonā no 0,67 līdz 9,0 stundām), ja tegomilfumarātu lieto ēšanas laikā. Pēc 348 mg vienas devas lietošanas tukšā dūšā vai maltītes laikā vidējā monometilfumarāta maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija attiecīgi 2846,12 ng/ml un 1443,49 ng/ml. Kopējais monometilfumarāta iedarbības apjoms (t.i., $AUC_{0-\infty}$) tukšā dūšā vai maltītes laikā bija 3693,05 ng/ml*h un 3086,56 ng/ml*h veselām pētāmajām personām. Kopumā monometilfumarāta C_{max} un AUC pētītajā devu diapazonā (174,2–348,4 mg) palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Taču tegomilfumarāts jālieto kopā ar uzturu, lai uzlabotu panesamību attiecībā uz pietvīkumu vai kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Monometilfumarāta šķīstamais izklijes tilpums pēc 240 mg dimetilfumarāta perorālas lietošanas ir robežās no 60 l līdz 90 l. Monometilfumarāta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija mazāka par 25% un nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

Cilvēkiem tegomilfumarātu pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē plaši metabolizē esterāzes, kas lielā daudzumā atrodamas kuņģa un zarnu traktā, asinīs un audos. Tegomilfumarāta esterāzes metabolisms rada monometilfumarātu, aktīvo metabolītu un tetraetilēnglikolu kā galveno neaktīvo metabolītu. Vidējā tetraetilēnglikola (TTEG; mēra ar AUC_{0-t}) iedarbība nedaudz pārsniedz vidējo monometilfumarāta iedarbību par aptuveni 22%. Cilvēkiem fumārskābes monometilfumariltetraetilēnglikola esteris (FA-TTEG-MMF) un fumariltetraetilēnglikols (FA-TTEG) ir identificēti kā pārejoši mazsvarīgi metabolīti plazmā ng/ml diapazonā. *In vitro* dati, izmantojot cilvēka aknu S9 frakcijas, liecina par ātru metabolismu attiecīgi par fumārskābi, tetraetilēnglikolu un monometilfumarātu.

Turpmāk monometilfumarāta metabolismu nodrošina esterāzes trikarboksilskābes ciklā (TCA), neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. Fumārskābe, citronskābe un glikoze ir monometilfumarāta metabolīti plazmā.

Eliminācija

Monometilfumarāts galvenokārt tiek izvadīts kā oglekļa dioksīds izelpotā gaisā, tikai neliels daudzums tiek izvadīts urīnā. Monometilfumarāta terminālais eliminācijas pusperiods ir īss (aptuveni 1 stunda), un lielākajai daļai cilvēku pēc 24 stundām monometilfumarāts asinsritē nav atrodams.

Pamatzāļu vai monometilfumarāta uzkrāšanās nav sagaidāma pēc vairāku tegomilfumarāta devu lietošanas terapeitiskās shēmas ietvaros.

Tetraetilēnglikols (TTEG) tiek izvadīts no plazmas ar vidējo $\pm$ SN terminālo pusperiodu $1,18 \pm 0,12$ stundas. Tetraetilēnglikols galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu.

Linearitāte

Lietojot vienu tegomilfumarāta devu pētītajā devu diapazonā no 174,2 mg līdz 348,4 mg, kas atbilst dimetilfumarāta devu diapazonam no 120 mg līdz 240 mg, monometilfumarāta iedarbība palielinās aptuveni proporcionāli devai.

Dimetilfumarāta sastāva devas linearitāte liecināja, ka saistītā monometilfumarāta iedarbība palielinās aptuveni no devas atkarīgā veidā, lietojot vienu un vairākas devas pētītajā devu diapazonā no 49 mg līdz 980 mg.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pamatojoties uz variāciju analīzes (ANOVA) rezultātiem, ķermeņa masa ir galvenā monometilfumarāta iedarbības kovariante (pēc $C_{\max}$ un AUC) pētāmām personām ar RRMS, bet tā neietekmēja klīniskajos pētījumos novērtētos drošuma un efektivitātes rādītājus.

Dzimums un vecums klīniski nozīmīgi neietekmēja monometilfumarāta farmakokinētiku. Farmakokinētika 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Monometilfumarāta farmakokinētiskais profils pēc tegomilfumarāta ievadīšanas nav pētīts. Dimetilfumarāta 240 mg, lietojot divas reizes dienā, farmakokinētikas profils tika novērtēts nelielā atklātā, nekontrolētā pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem ($n = 21$). Dimetilfumarāta farmakokinētika šiem pusaudžu vecuma pacientiem bija tāda pati, kāda iepriekš novērota pieaugušiem pacientiem ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12 \text{ st.}}$: $3,62 \pm 1,16$ st.mg/l, kas atbilst kopējam dienas AUC 7,24 st.mg/l).

Tā kā pieaugušajiem tika pierādīta tegomilfumarāta un dimetilfumarāta bioekvivalence, ir sagaidāms, ka, pamatojoties uz šiem rezultātiem, ekvivalēnais tegomilfumarāta devas radīs līdzīgu monometilfumarāta iedarbības līmeni pusaudžiem RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem, kā novērots šajā populācijā ar dimetilfumarātu.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētika personām ar nieru darbības traucējumiem nav novērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā tegomilfumarātu un monometilfumarātu metabolizē esterāzes, neiesaistoties CYP450 sistēmai, farmakokinētika cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Mutaģenēze

Tegomilfumarāta genotoksicitātes pētījumi nav veikti.

Dimetilfumarāta un monometilfumarāta rezultāti vairākos *in vitro* testos (Eimsa tests, hromosomu aberācijas tests zīdītāju šūnās) bija negatīvi. Dimetilfumarāta rezultāts *in vivo* mikrokodoliņu testā žurkām bija negatīvs.

Cilvēka metabolīts FA-TTEG-MMF bija negatīvs AMES un *in vivo* kombinētajā mikrokodoliņu un komētas testā žurkām.

Vairākos *in vitro* mutagenitātes un citoģenētiskos pētījumos publicētie dati par cilvēka metabolītu TTEG tika uzskatīti par negatīviem. Turklāt divi mikrokodoliņu testi attiecīgi pelēm (ip) un žurkām (po) uzrādīja negatīvus rezultātus līdz pat 5 g/kg.

Kancerogēnēze

Tegomilfumarāta kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Dimetilfumarāta kancerogenitātes pētījumu ar pelēm un žurkām ilgums bija līdz 2 gadiem.

Dimetilfumarātu lietoja iekšķīgi pelēm 25, 75, 200 un 400 mg/kg dienā un žurkām 25, 50, 100 un 150 mg/kg dienā.

Pelēm nieru kanāliņu karcinomu sastopamība bija palielināta, lietojot 75 mg/kg dienā, kas ir līdzvērtīgi cilvēkam ieteicamās devas iedarbībai (AUC). Žurkām nieru kanāliņu karcinomu un sēklinieku Leidiga šūnu adenomu sastopamība bija lielāka, lietojot 100 mg/kg dienā, kas atbilst aptuveni 2 reizes lielākai iedarbībai nekā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Plakanšūnu papilomas un karcinomas sastopamība nedziedzeru kuņģī (priekškuņģī) pelēm bija lielāka pēc līdzīgas iedarbības kā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas, un žurkām pie mazākas iedarbības, nekā tā, kas tiek sasniegta, lietojot cilvēkam ieteicamās devas (pamatojoties uz AUC radītājiem). Cilvēkam nav grauzēju priekškuņģim atbilstoša orgāna.

TTEG kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Publicētajā zemas molekulmasas etilēnglikola literatūras apskatā tika secināts, ka TTEG kancerogenitātes risks ir zems, pamatojoties uz audzēju neesamību un audzēju veidošanos ilgstošos etilēnglikola un dietilēnglikola pētījumos ar grauzējiem.

Toksikoloģija

90 dienu salīdzinošā toksikoloģijas pētījumā žurkām tegomilfumarāta un dimetilfumarāta radītas kuņģa audu izmaiņas (fokāls/multifokāls sabiezējums; ar dziedzeriem nesaistīta epitēlija hiperplāzija), nieru audu izmaiņas (kanāliņu bazofīlija/vakuolācija) un aizkuņģa dziedzera izmaiņas (acīna šūnu apoptoze) tika novērota ar tegomilfumarātu un dimetilfumarātu ārstētiem dzīvniekiem ar līdzīgu sastopamību un smaguma pakāpi. Visi ar tegomilfumarātu saistītās atradnes bija atgriezeniskas 28 dienu atveseļošanās perioda beigās, izņemot minimālo acināro šūnu apoptozi aizkuņģa dziedzerī tegomilfumarāta un dimetilfumarāta grupas mātītēm. Aizkuņģa dziedzera acināro šūnu apoptozes biežums atveseļošanās beigās bija mazāks ar tegomilfumarātu ārstētiem dzīvniekiem.

28 dienu intravenozas toksikoloģijas pētījums ar cilvēka metabolītiem FA-TTEG-MMF un FA-TTEG neuzrādīja nekādu nevēlamu ietekmi, ja iedarbība atbilst 8–9,7 reizes lielākam C_{max} pie tegomilfumarāta MRHD.

Dimetilfumarāta pētījumus ar grauzējiem, trušiem un pērtiķiem veica, ievadot dimetilfumarāta suspensiju (dimetilfumarāts 0,8% hidroksipropilmetilcelulozē) perorāli caur zondi. Hroniskas toksicitātes pētījumu ar suņiem veica, perorāli lietojot dimetilfumarāta kapsulas.

Pēc dimetilfumarāta atkārtotas iekšķīgas lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pētiķiem novēroja izmaiņas nierēs. Nieru kanāliņu epitēlija reģenerāciju, kas liecina par bojājumu, novēroja visām sugām. Nieru kanāliņu hiperplāziju novēroja žurkām, kurām zāles ievadīja visu mūžu (2 gadus ilgā pētījumā). Suņiem, kuri 11 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, kortikālās atrofijas aprēķinātā robežvērtība tika novērota, ievadot 3 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Pētiķiem, kuri 12 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, atsevišķu šūnu nekroze tika novērota, ievadot 2 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Intersticiāla fibroze un kortikāla atrofija tika novērota, ievadot 6 reizes lielākas devas, nekā ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Šīs atrades klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

Šajos testos žurkām un suņiem novēroja sēklas vadu epitēlija deģenerāciju. Šīs atrades novēroja, lietojot žurkām aptuveni tikpat lielu devu, kā ieteicamā deva un suņiem 3 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Šīs atrades klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

Atrade priekškuņģī 3 mēnešus ilgos vai ilgākos pētījumos ar pelēm un žurkām ietvēra plakanšūnu epitēlija hiperplāziju un hiperkeratozi, iekaisumu un plakanšūnu papilomu un karcinomu. Cilvēkam nav peļu un žurku priekškuņģim atbilstoša orgāna.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar tegomilfumarātu nav veikti.

Dimetilfumarāta 75, 250 un 375 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurku tēviņiem pirms pārošanās un tās laikā neietekmēja tēviņu fertilitāti līdz lielākajai pārbaudītajai devai (vismaz 2 reizes lielāka deva par ieteicamo, pamatojoties uz AUC). Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurku mātītēm pirms pārošanās un tās laikā un šādas terapijas turpināšana līdz 7. grūsnības dienai izraisīja estrāla cikla skaita samazināšanos 14 dienās un palielināja dzīvnieku skaitu, kuriem ir pagarināta luteālā fāze, lietojot lielāko pārbaudīto devu (kas 11 reizes pārsniedz ieteikto devu, pamatojoties uz AUC).

Taču šīs izmaiņas neietekmēja fertilitāti vai dzīvi dzimušo augļu skaitu.

Ir pierādīts, ka dimetilfumarāts šķērso placentas membrānu, nonākot augļa asinīs žurkām un trušiem, un augļa un mātes plazmas koncentrācijas attiecība ir attiecīgi 0,48 līdz 0,64 un 0,1. Lietojot jebkādu dimetilfumarāta devu žurkām vai trušiem, anomālijas netika novērotas. Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana grūsnām žurku mātītēm organoģenēzes laikā izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātīti, lietojot 4 reizes lielāku devu par ieteicamo devu (pamatojoties uz AUC), un mazu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos (metatarsālo kaulu un pakaļkāju falangu), lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Mazāku augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos uzskatīja par sekundāru reakciju, ko izraisa toksiska ietekme uz mātīti (samazināta ķermeņa masa un barības patēriņš).

Dimetilfumarāta 25, 75 un 150 mg/kg dienā iekšķīga lietošana grūsnām trušu mātītēm organoģenēzes laikā neietekmēja embrija-augļa attīstību un izraisīja mātītes ķermeņa masas samazināšanos, lietojot 7 reizes lielāku devu par ieteicamo, un abortu biežums palielinājās, lietojot 16 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC).

Dimetilfumarāta 25, 100 un 250 mg/kg dienā iekšķīga lietošana žurkām grūsnības un laktācijas periodā izraisīja ķermeņa masas samazināšanos F1 pēcnācējiem un dzimumnobrieduma aizkavēšanos F1 tēviņiem, lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Ietekmes uz fertilitāti F1 pēcnācējiem nebija. Uzskatīja, ka ķermeņa masas samazināšanos pēcnācējiem izraisa toksiskā ietekme uz mātīti.

Toksicitāte jauniem dzīvniekiem

Toksicitātes pētījumi ar tegomilfumarātu jauniem dzīvniekiem nav veikti.

Divos toksicitātes pētījumos ar juvenilām žurkām, kurām no 28. dienas pēc dzimšanas (*postnatal day*, PND) līdz 90. - 93. dienai pēc dzimšanas (atbilst aptuveni 3 gadus veciem vai vecākiem cilvēkiem) vienu reizi dienā iekšķīgi lietoja dimetilfumarātu, atklāja tādu pašu toksisku iedarbību uz mērķa orgāniem - nierēm un priekškuņģi, kādu novēroja pieaugušiem dzīvniekiem. Pirmajā pētījumā dimetilfumarāts līdz pat lielākajai devai 140 mg/kg dienā (aptuveni 4,6 reizes lielāka par cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz ierobežotiem AUC datiem pediatriiskajiem pacientiem) neietekmēja attīstību, neiroloģisko uzvedību vai tēviņu un mātīšu fertilitāti. Ietekme uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem un piedēkļiem netika novērota arī otrajā pētījumā, lietojot līdz pat lielākajai dimetilfumarāta devai 375 mg/kg dienā juvenīliem žurku tēviņiem (apmēram 15 reizes lielāks paredzamais AUC nekā ieteicamajai pediatriiskajai devai). Tomēr juvenīliem žurku tēviņiem novēroja samazinātu augšstilba kaula un mugurkaula jostas daļas skriemeļu minerālvielu daudzumu un kaulu blīvumu. Kaulu densitometriskas izmaiņas novēroja juvenilām žurkām pēc diroksimelfumarāta, kas ir cits fumārskābes esteris un *in vivo* metabolizējas līdz tam pašam aktīvajam metabolītam monometilfumarātam, perorālas lietošanas. Deva, kas neizraisa densitometriskas izmaiņas (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juvenilām žurkām, ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā paredzamais AUC ieteicamajai pediatriiskajai devai. Iespējams, kaulu izmaiņas ir saistītas ar mazu ķermeņa masu, taču nevar izslēgt tiešu iedarbību. Šīs ar kauliem saistītās atrades nozīme pieaugušiem pacientiem ir ierobežota. Nozīme pediatriiskiem pacientiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs (minitabletes ar zarnās šķīstošu apvalku)

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Kroskarmelozes nātrijs sāls (E466)
Talks
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts (E470b)
Hipromeloze (E464)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts (E1505)
Metakrīlskābes — etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30% dispersija
Polivinilspirts (E1203)
Makrogols
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas apvalks

Želatīns (E428)
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais FCF (E133)

Kapsulas apdruka (baltā tintē)

Šellaka
Kālija hidroksīds
Titāna dioksīds (E171)
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Derīguma termiņš

ABPE pudeles

30 mēneši.

OPA/alumīnija/PVH-alumīnija blisteri

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

ABPE pudeles

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

OPA/alumīnija/PVH-alumīnija blisteri

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

HDPE pudeles

Pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un desikanta paciņu (viena paciņa uz 174 mg un divas paciņas uz 348 mg).

174 mg zarnās šķīstošās kapsulas: pudele ar 14 zarnās šķīstošām cietajām kapsulām

348 mg zarnās šķīstošās kapsulas: pudeles ar 56 vai 168 (3x56) zarnās šķīstošām cietajām kapsulām

Nenorīt desikanta paciņu(-as).

OPA/alumīnija/PVC-alumīnija blisteris

174 mg zarnās šķīstošās kapsulas: iepakojumi pa 14 zarnās šķīstošām cietajām kapsulām.

348 mg zarnās šķīstošās kapsulas: iepakojumi pa 56 zarnās šķīstošām cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija
Tālrs.: +34 93 475 96 00
E-pasts: medinfo@neuraxpharm.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1947/001

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

PIELIKUMS

MARKĒJUMS TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE — PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 174,2 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikanta paciņu. Paciņai jābūt pudelē, līdz visas kapsulas ir izlietotas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1947/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RIULVY 174 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ETIKETE — PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 174,2 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikanta paciņu. Paciņai jābūt pudelē, līdz visas kapsulas ir izlietotas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1947/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE — BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 174,2 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1947/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RIULVY 174 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE — PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 348,4 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
168 zarnās šķīstošās cietās kapsulas (3x56)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikanta paciņu. Paciņai jābūt pudelē, līdz visas kapsulas ir izlietas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RIULVY 348 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ETIĶETE — PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 348.4 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikanta paciņu. Paciņām jābūt pudelē, līdz visas kapsulas ir izlietotas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojama.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE - BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 348,4 mg tegomilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1947/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

RIULVY 348 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
tegomil fumarate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nenododiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RIULVY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RIULVY lietošanas
3. Kā lietot RIULVY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RIULVY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RIULVY un kādam nolūkam to lieto

Kas ir RIULVY

RIULVY ir zāles, kas satur aktīvo vielu **tegomilfumarātu**.

Kādam nolūkam lieto RIULVY

RIULVY lieto recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pacientiem no 13 gadu vecuma.

MS ir ilgstoša slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (CNS), tai skaitā galvas smadzenes un muguras smadzenes. Recidivējoši remitējošai MS ir raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi). Simptomi katram pacientam var atšķirties, bet parasti tie ietver gaitas traucējumus, līdzsvara zudumu un redzes traucējumus (piemēram, neskaidra redze vai dubultošanās). Lēkmei pārejot, šie simptomi var pilnībā izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Kā darbojas RIULVY

RIULVY iedarbības pamatā ir organisma aizsargsistēmas bojājumus izraisošās ietekmes pārtraukšana uz galvas un muguras smadzenēm. Tās var arī palīdzēt aizkavēt turpmāku MS gaitas pasliktināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms RIULVY lietošanas

Nelietojiet RIULVY šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija pret tegomilfumarātu, saistītajām vielām (kuras sauc par fumarātiem vai fumārskābes esteriem) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;**
- ja pastāv aizdomas, ka Jums ir reta galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), vai Jums ir apstiprināta PML.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

RIULVY var ietekmēt **balto asins šūnu skaitu, nieres un aknas**. Pirms RIULVY lietošanas

uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs un to, vai nierēs un aknas darbojas pilnvērtīgi. Ārsts veiks šīs pārbaudes periodiski arī ārstēšanas laikā. Ja ārstēšanas laikā samazinās balto asins šūnu skaits, ārsts var apsvērt papildu izmeklējumus vai pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās (piemēram, rodas vājums vai redzes traucējumi) vai ja ievērojat jebkādu jaunu simptomu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo šie simptomi var liecināt par retu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par PML. PML ir nopietna slimība, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Pirms RIULVY lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- smaga **nieru** slimība;
- smaga **aknu** slimība;
- **kuņģa** vai **zarnu** slimība;
- smaga **infekcija** (piemēram, pneimonija).

RIULVY terapijas laikā var rasties *herpes zoster* (jostas rozes) infekcija. Dažos gadījumos ir radušās nopietnas komplikācijas. Ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir jebkādi jostas rozes simptomi, **nekavējoties informējiet par to ārstu.**

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, kurus lieto psoriāzes ārstēšanai, ir ziņots par reti, bet nopietniem nieru darbības traucējumiem, ko sauc Fankoni sindroms. Ja ievērojat, ka Jums palielinās izvadītā urīna daudzums, ir spēcīgāka slāpju sajūta un dzerat šķidrumu vairāk nekā parasti, Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums ir kaulu lūzumi vai sāpes, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu, lai to var papildus izmeklēt.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kas jaunāki par 13 gadiem, jo nav pieejami dati šajā vecuma grupā.

Citas zāles un RIULVY

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par:

- zālēm, kas satur **fumārskābes esterus** (fumarātus) un ko lieto psoriāzes ārstēšanai;
- **zālēm, kas ietekmē organisma imūno sistēmu**, tai skaitā **ķīmijterapiju, imūno sistēmu nomācošām zālēm** vai citām **zālēm, ko lieto MS ārstēšanai**;
- **zālēm, kas ietekmē nieres, tai skaitā par dažām antibiotikām** (ko lieto infekciju ārstēšanai), **urīndzenošiem (diurētiskiem) līdzekļiem, noteikta veida pretsāpju līdzekļiem** (piemēram, ibuprofēnu un citiem līdzīgiem pretiekaisuma līdzekļiem, kā arī par zālēm, ko var iegādāties bez ārsta receptes) un par **litiju saturošām zālēm**;
- RIULVY lietošana vienlaicīgi ar noteiktām vakcīnām (*dzīvām vakcīnām*) var paaugstināt infekciju risku, tāpēc to nav ieteicams darīt. Ārsts ieteiks, vai drīkst ievadīt cita veida vakcīnas (*nedzīvās vakcīnas*).

RIULVY lietošana kopā ar alkoholu

Vienu stundu pēc RIULVY lietošanas jāizvairās lietot vairāk nekā nelielu daudzumu (vairāk nekā 50 ml) stipro alkoholisko dzērienu (vairāk nekā 30% alkohola tilpumā, piemēram, spirtotie dzērieni), jo alkohols var mijiedarboties ar zālēm. Tas var izraisīt kuņģa iekaisumu (*gastrītu*), it īpaši tiem cilvēkiem, kuriem ir nosliece uz gastrītu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Informācija par šo zāļu ietekmi uz nedzimušo bērnu, ja tās lieto grūtniecības laikā, ir ierobežota. Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, izņemot gadījumus, kad šo jautājumu esat pārrunājis ar ārstu un šīs zāles Jums ir absolūti nepieciešamas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai RIULVY aktīvā viela izdalās mātes pienā. Ārsts konsultēs, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt lietot RIULVY. Lēmuma pieņemšana iekļauj barošanas ar krūti ieguvuma bērnam un terapijas ieguvuma Jums izvērtēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka RIULVY ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

RIULVY satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot RIULVY

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Sākuma deva

Ieteicamā sākuma deva ir 174 mg divas reizes dienā.

Lietojiet šo sākuma devu pirmās 7 dienas, pēc tam lietojiet parasto devu.

Regulāra deva

Ieteicamā uzturošā deva ir 348 mg divas reizes dienā.

RIULVY paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Katra kapsula jānorij vesela, uzdzerot nedaudz ūdens. Nedaliet, nesasmalciniet, nešķīdiniet, nesūkājiet un nekošļājiet kapsulu, jo tā var paaugstināties dažu nevēlamo blakusparādību risks.

Lietojiet RIULVY kopā ar uzturu — tas var palīdzēt mazināt dažas no ļoti bieži sastopamajām blakusparādībām (uzskaitītas 4. punktā).

Ja esat lietojis RIULVY vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu**. Jums var rasties blakusparādības, kas līdzīgas tām, kas aprakstītas tālāk 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot RIULVY

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izlaisto devu.

Jūs varat lietot izlaisto devu, ja devu lietošanas starplaiks ir vismaz 4 stundas. Citādi nogaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

PML un mazāks limfocītu skaits

PML biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

RIULVY var samazināt limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu. Ja balto asins šūnu skaits ir mazs,

var paaugstināties infekcijas risks, tai skaitā retas galvas smadzeņu infekcijas — progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) — risks. PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. PML radās pēc 1 – 5 ārstēšanas gadiem, tāpēc ārstam jāturpina kontrolēt Jūsu balto asins šūnu skaitu visā ārstēšanas laikā un Jums rūpīgi jāvēro, vai nerodas kādi iespējamie PML simptomi, kā aprakstīts turpmāk. PML risks var būt augstāks, ja iepriekš esat lietojis zāles, kas ietekmē organisma imūnās sistēmas darbību.

PML simptomi var būt līdzīgi recidivējošas multiplās sklerozes simptomiem. Simptomi var ietvert nepieredzētu vājumu vienā ķermeņa pusē vai iepriekš novērota vājuma pastiprināšanos, neveiklas kustības, redzes, domāšanas vai atmiņas traucējumus, apjukumu, personības izmaiņas vai runas un saziņas traucējumus, kas ilgst vairāk nekā dažas dienas.

Tāpēc, ja zāļu lietošanas laikā Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās vai ja ievērojat jebkādas jaunus simptomus, ir ļoti svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar ārstu. Aprunājieties arī ar savu partneri vai aprūpētājiem un informējiet viņus par terapiju, ko saņemat. Var rasties simptomi, kurus Jūs pats varat nepamāt.

→ **Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Smagas alerģiskas reakcijas

Smagu alerģisku reakciju biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

Ļoti bieža blakusparādība ir sejas vai ķermeņa piesarkums (*pietvīkums*). Tomēr, ja pietvīkumu pavada sarkani izsitumi vai nātrene **un** Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums (*angioedēma*);
- sēkšana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (*aizdusa, hipoksija*);
- reibonis vai samaņas zudums (*hipotensija*);

tad tas var liecināt par smagu alerģisku reakciju (*anafilaksi*).

→ **Pārtrauciet RIULVY lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sejas vai ķermeņa piesarkums, siltuma, karstuma, dedzināšanas sajūta, nieze (*pietvīkums*);
- mīksta vēdera izeja (*caureja*);
- slikta dūša (*nelabums*);
- sāpes vēderā vai vēdergrauzes.

→ **Iepriekš minētās blakusparādības** var palīdzēt mazināt zāļu lietošana kopā ar uzturu.

Ļoti bieži RIULVY lietošanas laikā urīna analīzes uzrāda organismā dabīgi veidotu vielu, ko sauc par ketonvielām, klātbūtni.

Konsultējieties ar ārstu par to, kā ārstēt šīs blakusparādības. Ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu. Nesamaziniet devu, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zarnu gļotādas iekaisums (*gastroenterīts*);
- slikta dūša (*vemšana*);
- gremošanas traucējumi (*dispepsija*);
- kuņģa gļotādas iekaisums (*gastrīts*);
- kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi;
- dedzinoša sajūta;
- karstuma viļņi, karstuma sajūta;

- niezoša āda (*nieze*);
- izsitumi;
- rozā vai sarkani ādas plankumi (*eritēma*);
- matu izkrišana (*alopēcija*).

Blakusparādības, kuras var izpausties ar izmaiņām asins vai urīna analīzēs:

- mazs balto asins šūnu skaits asinīs (*limfopēnija, leukopēnija*). Samazināts balto asins šūnu skaits var nozīmēt, ka Jūsu organismam ir mazinājusies spēja cīnīties ar infekcijām. Ja Jums rodas smaga infekcija (piemēram, pneimonija), nekavējoties informējiet par to savu ārstu;
- olbaltumvielas (*albumīns*) urīnā;
- paaugstināts aknu enzīmu (*ALAT, AsAT*) līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (*paaugstināta jutība*);
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- aknu iekaisums un aknu enzīmu (*ALAT vai AsAT kombinācijā ar bilirubīnu*) līmeņa paaugstināšanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- *herpes zoster* (jostas roze) ar tādiem simptomiem kā pūšļi, dedzināšanas sajūta, ādas nieze vai sāpes parasti vienā ķermeņa augšdaļas vai sejas pusē, un citi simptomi, piemēram, drudzis un vājums infekcijas agrīnās stadijās, kuriem seko nejutīgums, nieze vai sarkani plankumi ar stiprām sāpēm;
- iesnas (*rinoreja*).

Bērni (vecumā no 13 gadiem) un pusaudži

Iepriekš uzskaitītās blakusparādības attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem.

Dažas blakusparādības biežāk ziņotas bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem, piemēram, galvassāpes, sāpes vēderā vai vēdera krampji, vemšana, sāpes kaklā, klepus un sāpīgas menstruācijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#)**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RIULVY

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai blistera un uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

HDPE pudeles: nenorīt desikantu paciņas. Pacīnai(-ām) jābūt pudelē, līdz visas kapsulas ir izlietotas.

HDPE pudeles: šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

OPA/Alumīnijs/PVH-Alumīnijs blisteriem: Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RIULVY satur

- **Aktīvā viela ir** tegomilfumarāts.
RIULVY 174 mg: katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 174,2 mg tegomilfumarāta.
RIULVY 348 mg: katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 348,4 mg tegomilfumarāta.
- **Citas sastāvdaļas** ir mikrokristāliskā celuloze (E461i), kroskarmelozes nātrija sāls (E466) (būtībā nesatur nātriju, skatiet 2. punktu), talks, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts (E470c), talks, hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), trietilcitrāts (E1505), metakrilskābe – etilakrilāta kopolimērs (1:1), polivinilspirts (E1203), makrogols, želatīns (E428), titāna dioksīds (E171), briljantzils FCF (E133), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) šellaka, kālija hidroksīds, propilēnglikols (E1520).

RIULVY ārējais izskats un iepakojums

HDPE pudeles

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir baltas, necaurspīdīgas un gaiši zilas, necaurspīdīgas, ar uzdruku “174”, tās ir pieejamas iepakojumos pa 14 zarnās šķīstošām cietām kapsulām ar vienu desikanta paciņu katrā pudelē.

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir gaiši zilas, necaurspīdīgas ar uzdruku “348”, tās ir pieejamas iepakojumos par 56 vai 168 zarnās šķīstošām cietām kapsulām ar divām desikanta paciņām katrā pudelē.

Nenorīt desikanta paciņu(-as).

oPA/aumīnija/PVC-alumīnija blisteris

RIULVY 174 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir baltas, necaurspīdīgas un gaiši zilas, necaurspīdīgas, ar “174” uzdruku, un tās ir pieejamas iepakojumos pa 14 zarnās šķīstošām cietām kapsulām.

RIULVY 348 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir gaiši zilas, necaurspīdīgas ar “348” uzdruku, un tās ir pieejamas iepakojumos pa 56 zarnās šķīstošām cietām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS

ĪPAŠNIEKS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija
Tālr.: +34 93 475 96 00
E-pasts: medinfo@neuraxpharm.com

Ražotājs

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spānija
Tālr.: +34 93 475 96 00
E-pasts: medinfo@neuraxpharm.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm Beļģija
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tālr.: +34 93 475 96 00

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tālr.: +34 93 475 96 00

Ελλάδα
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

France
Neuraxpharm Francija
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
T +34 93 602 24 21

Lietuva
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tālr.: +34 93 475 96 00
Luxembourg/Luxemburg
Neuraxpharm Francija
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

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

Malta
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tālr.: +34 93 475 96 00

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

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

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

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

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

România
Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tālr.: +34 93 475 96 00

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tāl.: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
T +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia as
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.