

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 174,2 mg tegomilfumaraat.
(174 mg tegomilfumaraat komt overeen met 120 mg dimethylfumaraat)

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 348,4 mg tegomilfumaraat.
(348 mg tegomilfumaraat komt overeen met 240 mg dimethylfumaraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard.

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard

Lichtblauwe en witte maagsapresistente harde gelatine capsules, maat 0 met een afmeting van ongeveer 21 mm, bedrukt met '174' in witte inkt op de capsule, met lichtgele minitabletten erin.

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard

Lichtblauwe maagsapresistente harde gelatine capsules, maat 00 met een afmeting van ongeveer 24 mm, bedrukt met '348' in witte inkt op de capsule, met lichtgele minitabletten erin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RIULVY is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 13 jaar en ouder met relapsing remitting multipale sclerose (RRMS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multipale sclerose.

Dosering

De startdosering is 174 mg tweemaal daags. Na 7 dagen dient de dosis verhoogd te worden tot de aanbevolen onderhoudsdosering van 348 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.4).

Als een patiënt een dosis heeft overgeslagen, mag geen dubbele dosis worden ingenomen. De patiënt mag de overgeslagen dosis alleen maar innemen als er 4 uur tussen de doses is in gelaten. Anders moet de patiënt wachten tot de volgende geplande dosis.

Een tijdelijke verlaging van de dosis tot 174 mg tweemaal per dag kan het optreden van flushing en maag-darmbijwerkingen verminderen. De aanbevolen onderhoudsdosis van 348 mg tweemaal per dag dient binnen 1 maand te worden hervat.

Tegomilfumaraat dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Bij patiënten die last kunnen krijgen van flushing of maag-darmbijwerkingen, kan het innemen van tegomilfumaraat met voedsel de tolerantie verbeteren (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Speciale populaties

Ouderen

In klinische studies met tegomilfumaraat was er beperkte blootstelling aan patiënten van 55 jaar of ouder, en was het aantal deelnemende patiënten van 65 jaar of ouder te laag om te bepalen of deze anders reageren dan jongere patiënten (zie rubriek 5.2). Op basis van het werkingsmechanisme van de werkzame stof zijn er geen theoretische redenen om de dosis voor ouderen aan te passen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Tegomilfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Op basis van klinische farmacologische studies is geen aanpassing van de dosis vereist (zie rubriek 5.2). Bij het behandelen van patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen moet met voorzichtigheid worden gehandeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De dosering is dezelfde bij volwassenen en bij pediatrische patiënten van 13 jaar en ouder. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 13 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt. De capsule of diens inhoud mag niet worden fijngemaakt, verdeeld, opgelost, gezogen of gekauwd, aangezien de maagzuurbestendige omhulling van de minitabletten het irriteren van het darmkanaal voorkomt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Vermoede of bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Tegomilfumaraat en dimethylfumaraat worden bij orale toediening gemetaboliseerd tot monomethylfumaraat (zie rubriek 5.2). De risico's die verbonden zijn aan tegomilfumaraat zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met de risico's die gemeld zijn voor dimethylfumaraat, hoewel niet alle hieronder genoemde risico's specifiek voor tegomilfumaraat zijn waargenomen.

Bloed-/laboratoriumonderzoeken

Nierfunctie

In klinische onderzoeken bij met dimethylfumaraat behandelde patiënten zijn veranderingen in laboratoriumonderzoeken naar de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 4.8). De klinische implicaties

van deze veranderingen zijn niet bekend. Beoordeling van de nierfunctie (bijv. creatinine, ureumstikstofgehalte in het bloed en urineonderzoek) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te initiëren, na 3 en 6 maanden behandeling, en vervolgens om de 6 tot 12 maanden en indien klinisch geïndiceerd.

Leverfunctie

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, waaronder stijging van leverenzymgehaltes (≥ 3 keer de bovenste limiet van normaal (ULN)) en stijging van totale bilirubinegehaltes ($\geq 2 \times$ ULN), kan het gevolg zijn van behandeling met dimethylfumaraat. Dit kan na dagen, enkele weken of nog later optreden. Er is waargenomen dat de bijwerkingen verdwenen nadat de behandeling was stopgezet. Beoordeling van serumaminotransferasen (bijv. alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT)) en totaalbilirubine wordt aanbevolen voor de aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd.

Lymfocyten

Patiënten die worden behandeld met tegomilfumaraat kunnen lymfopenie ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Alvorens een behandeling te initiëren, dient het huidige volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, te worden bepaald.

Indien het aantal lymfocyten onder het normale bereik blijkt te liggen, moet vóór het starten van de behandeling een grondige beoordeling van de mogelijke oorzaken worden uitgevoerd.

Tegomilfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten en daarom moet bij het behandelen van deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld.

Tegomilfumaraat mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met ernstige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$).

Na het starten van de behandeling moet om de 3 maanden het volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, worden bepaald.

Door een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) wordt extra waakzaamheid aangeraden bij patiënten met lymfopenie, en wel als volgt:

- De behandeling moet worden gestaakt bij patiënten met ernstige, langdurige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$) die gedurende meer dan 6 maanden aanhoudt, door een verhoogd risico op PML.
- Bij patiënten met een aanhoudende matige vermindering van de absolute lymfocytentelling $\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot $< 0,8 \times 10^9/l$ gedurende meer dan 6 maanden, dient de baten-risicoverhouding van een behandeling opnieuw te worden overwogen.
- Bij patiënten met een lymfocytentelling lager dan de onderste limiet van normaal (LLN) zoals gedefinieerd door het referentiebereik van plaatselijke laboratoria, wordt het regelmatig bewaken van absolute lymfocytentellingen aangeraden. Er moet rekening worden gehouden met bijkomende factoren die het individuele risico op PML kunnen vergroten (zie de subrubriek over PML hieronder).

Lymfocytentellingen moeten tot aan herstel worden gevolgd (zie rubriek 5.1). Bij herstel en in de afwezigheid van alternatieve behandelingsopties moeten beslissingen over het wel of niet herstarten van tegomilfumaraat na het onderbreken van de behandeling worden gebaseerd op een klinische beoordeling.

Magnetische kernspinresonantie (MRI)

Voordat de behandeling wordt gestart, moet er een baseline-MRI beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. De behoefte aan verdere MRI-scans moet overeenkomstig landelijke en plaatselijke aanbevelingen worden overwogen. MRI-scans kunnen worden overwogen als onderdeel van toegenomen waakzaamheid bij patiënten van wie wordt gedacht dat zij een hoger risico op PML

hebben. In geval van een klinisch vermoeden van PML moet de MRI om diagnostische redenen onmiddellijk worden verricht.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij patiënten die werden behandeld met dimethylfumaraat is melding gemaakt van PML (zie rubriek 4.8). PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door het John Cunningham-virus (JC-virus, JCV), die fataal kan zijn of ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben.

Gevallen van PML hebben zich voorgedaan met dimethylfumaraat en andere fumaraat bevattende geneesmiddelen in de context van lymfopenie (lymfocytentellingen lager dan LLN). Langdurige matige tot ernstige lymfopenie lijkt het risico op PML bij gebruik van dimethylfumaraat te vergroten; het risico kan echter niet worden uitgesloten bij patiënten met milde lymfopenie.

Bijkomende factoren die mogelijk kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op PML bij lymfopenie zijn:

- duur van de behandeling met tegomilfumaraat. Gevallen van PML kwamen voor na ongeveer 1 tot 5 jaar behandeling, hoewel de precieze relatie met de duur van de behandeling onbekend is.
- ernstige afname van CD4+- en vooral CD8+-T-celaantallen, die belangrijk zijn voor immunologische weerstand (zie rubriek 4.8) en
- eerdere immunosuppressieve en immunomodulerende behandeling (zie hieronder).

Artsen moeten hun patiënten beoordelen om te bepalen of de symptomen indicatief zijn voor neurologische disfunctie en, indien dit het geval is, of deze symptomen typisch zijn voor MS of mogelijk duiden op PML.

Bij de eerste tekenen die duiden op PML dient de behandeling met tegomilfumaraat te worden gestaakt en moeten geschikte diagnostische evaluaties worden uitgevoerd, waaronder het bepalen van het JCV-DNA in het cerebrospinaal vocht (CSV) met de kwantitatieve polymerasekettingreactie (PCR)-methodologie. De symptomen van PML kunnen op die van een MS-relaps lijken. Specifieke symptomen die verband houden met PML zijn divers, kunnen zich gedurende dagen of weken verder ontwikkelen en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid van ledematen, stoornissen in het gezichtsvermogen, en veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen. Artsen dienen in het bijzonder alert te zijn op symptomen die duiden op PML die de patiënt wellicht niet opvallen. Patiënten moet ook worden geadviseerd om hun partners of zorgverleners te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.

PML kan zich alleen voordoen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als er op JCV wordt onderzocht, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van anti-JCV-antilichaamonderzoek niet is onderzocht bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat. Verder moet worden opgemerkt dat een negatieve anti-JCV-antistoftest (in aanwezigheid van een normale lymfocytentelling) de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit.

Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de behandeling met tegomilfumaraat permanent worden gestaakt.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht waarin de werkzaamheid en veiligheid van tegomilfumaraat is geëvalueerd wanneer patiënten van andere ziektemodificerende therapieën overschakelen. Het is mogelijk dat eerdere immunosuppressieve therapie bijdraagt aan de ontwikkeling van PML bij patiënten die zijn behandeld met tegomilfumaraat.

Er zijn gevallen van PML voorgekomen bij patiënten die eerder werden behandeld met natalizumab, waarvoor PML een vastgesteld risico vormt. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat gevallen van

PML die optreden na het recentelijk staken van de behandeling met natalizumab, mogelijk geen lymfopenie tot gevolg hebben.

Daarnaast is het merendeel van de bevestigde gevallen van PML met dimethylfumaraat opgetreden bij patiënten met een eerdere immunomodulerende behandeling.

Wanneer patiënten van een andere ziektemodificerende therapie op tegomilfumaraat worden overgeschakeld, moeten de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie in overweging worden genomen teneinde een additief immuuneffect te voorkomen bij het tegelijkertijd verminderen van het risico op reactivatie van MS. Een volledige bloedtelling wordt aanbevolen alvorens tegomilfumaraat te initiëren en regelmatig tijdens de behandeling (zie Bloed-/laboratoriumonderzoeken hierboven).

Ernstige nier- of leverfunctiestoornissen

Tegomilfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het overwegen van een behandeling bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Ernstige actieve maag-darmaandoening

Tegomilfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige actieve maag-darmaandoening. Bij deze patiënten is daarom voorzichtigheid geboden.

Flushing

In klinische onderzoeken ervoer 34% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten flushing. Bij de meeste patiënten die flushing ervoeren was deze licht of matig van ernst. Gegevens afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers suggereren dat flushing gerelateerd aan dimethylfumaraat waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. Een korte behandelingskuur met 75 mg acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling kan gunstig zijn bij patiënten met ondraaglijke flushing (zie rubriek 4.5). In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers was het optreden en de ernst van flushing gedurende de doseringsperiode verminderd.

In klinische onderzoeken ervoeren 3 van de in totaal 2.560 patiënten behandeld met dimethylfumaraat ernstige flushingsymptomen die waarschijnlijk overgevoeligheds- of anafylactoïde reacties waren. Deze bijwerkingen waren niet levensbedreigend, maar leidden wel tot ziekenhuisopname. Voorschrijvers en patiënten moeten hier alert op zijn in het geval van ernstige flushingreacties (zie rubriek 4.2, 4.5 en 4.8).

Anafylactische reacties

Sinds dimethylfumaraat op de markt is gebracht, zijn er na de toediening ervan gevallen van anafylaxie/anafylactoïde reactie gemeld. Mogelijke symptomen zijn dyspneu, hypoxie, hypotensie, angio-oedeem, huiduitslag of urticaria. Het mechanisme van door dimethylfumaraat geïnduceerde anafylaxie is niet bekend.

Deze reacties treden doorgaans na de eerste dosis op, maar kunnen zich ook op elk moment tijdens de behandeling voordoen, en kunnen ernstig en levensbedreigend zijn. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om met tegomilfumaraat te stoppen en onmiddellijk medische zorg te zoeken wanneer zij tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren. De behandeling mag niet worden hervat (zie rubriek 4.8).

Infecties

In placebogecontroleerde fase III-onderzoeken met dimethylfumaraat was de incidentie van infecties (60% versus 58%) en ernstige infecties (2% versus 2%) vergelijkbaar bij patiënten behandeld met respectievelijk dimethylfumaraat of placebo.

Vanwege de immunomodulerende eigenschappen van tegomilfumaraat (zie rubriek 5.1) moet echter, als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, opschorting van behandeling met tegomilfumaraat worden overwogen en moeten de baten en risico's opnieuw worden beoordeeld voorafgaand aan het opnieuw starten van de behandeling. Patiënten die tegomilfumaraat krijgen, moeten worden geïnstrueerd om symptomen van infecties aan een arts te melden. Patiënten met ernstige infecties mogen behandeling met tegomilfumaraat pas starten nadat de infectie(s) is (zijn) genezen.

Er werd geen verhoogde incidentie van ernstige infecties waargenomen bij patiënten met een lymfocytentelling $< 0,8 \times 10^9/l$ of $< 0,5 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.8). Indien behandeling in aanwezigheid van matige tot ernstige langdurige lymfopenie wordt voortgezet, kan het risico op een opportunistische infectie, waaronder PML, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4 subrubriek PML).

Herpes-zosterinfecties

Er zijn gevallen van herpes zoster voorgekomen bij gebruik van dimethylfumaraat. De meerderheid van de gevallen was niet ernstig. Er zijn echter wel ernstige gevallen gemeld, waaronder verspreide herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, herpes-zosterinfectie neurologisch, herpes zoster-meningo-encefalitis en herpes zoster-meningomyelitis. Deze gebeurtenissen kunnen zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen. Patiënten die dimethylfumaraat nemen moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van herpes zoster, vooral wanneer gelijktijdige lymfocytopenie is gemeld. Als herpes zoster zich voordoet, dient passende behandeling voor herpes zoster te worden toegepast. Overweeg bij patiënten met ernstige infecties de behandeling te staken totdat de infectie is genezen (zie rubriek 4.8).

Behandeling initiëren

De behandeling moet geleidelijk aan worden gestart om het optreden van flushing en maag-darmbijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.2).

Syndroom van Fanconi

Er zijn gevallen van het syndroom van Fanconi gemeld voor een geneesmiddel dat dimethylfumaraat bevat, in combinatie met andere fumaarzuuresters. Om een verminderde nierfunctie en osteomalacie te voorkomen, is het belangrijk het syndroom van Fanconi vroeg te diagnosticeren en de behandeling met tegomilfumaraat te stoppen, omdat het syndroom doorgaans reversibel is. De belangrijkste tekenen zijn proteïnurie, glycosurie (met normale bloedsuikerspiegel), hyperaminoacidurie en fosfaturie (mogelijk gelijktijdig met hypofosfatemie). Bij progressie kan er sprake zijn van symptomen zoals polyurie, polydipsie en proximale spierzwakte. In zeldzame gevallen kunnen hypofosfatemische osteomalacie met niet-gelokaliseerde botpijn, stijging van alkalische fosfatase in het serum en stressfracturen optreden.

Belangrijk is dat het syndroom van Fanconi kan optreden zonder verhoogde niveaus van creatinine of een lage glomerulaire filtratiesnelheid. In het geval van onduidelijke symptomen dient rekening te worden gehouden met het syndroom van Fanconi en moeten gepaste onderzoeken worden uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel is kwalitatief vergelijkbaar tussen pediatrische patiënten en volwassenen. Daarom zijn de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen ook van toepassing op pediatrische patiënten. Voor kwantitatieve verschillen in het veiligheidsprofiel, zie rubriek 4.8.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antineoplastische, immunosuppressieve of corticosteroïdentherapieën

Tegomilfumaraat is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën en daarom moet bij gelijktijdige toediening met voorzichtigheid worden gehandeld. In klinische studies van multipale sclerose werd de gelijktijdige behandeling van relapses met een korte intraveneuze corticosteroïdenkuur niet geassocieerd met een klinisch relevante toename in infectie.

Vaccins

Gelijktijdige toediening van niet-levende vaccins volgens de nationale vaccinatieschema's kan worden overwogen tijdens de behandeling met tegomilfumaraat. In een klinisch onderzoek waaraan in totaal 71 patiënten met RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis) deelnamen, bereikten de patiënten die gedurende ten minste 6 maanden tweemaal per dag 240 mg dimethylfumaraat (n=38) of gedurende ten minste 3 maanden niet-gepegyleerd interferon (n=33) gebruikten, een vergelijkbare immuunrespons (gedefinieerd als een ≥ 2 -voudige verhoging vanaf de pre- tot de postvaccinatietiter) op tetanustoxoïd ('recall'-antigeen) en een geconjugeerd meningokokken C-polysaccharidevaccin (neoantigeen), terwijl de immuunrespons op verschillende serotypen van een ongeconjugeerd 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (T-cel onafhankelijk antigeen) in beide behandelingsgroepen varieerde. Een positieve immuunrespons gedefinieerd als een ≥ 4 -voudige verhoging van de antilichaamtiter op de drie vaccins, werd in beide behandelingsgroepen door minder proefpersonen bereikt. Er werden kleine numerieke verschillen in de respons op tetanustoxoïd en pneumokokkenpolysaccharide serotype 3 opgemerkt in het voordeel van niet-gepegyleerd interferon.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van levende verzwakte vaccins bij patiënten die tegomilfumaraat innemen. Levende vaccins kunnen een verhoogd risico met zich meebrengen op klinische infectie en mogen niet worden gegeven aan patiënten behandeld met tegomilfumaraat tenzij men, in uitzonderlijke gevallen, van mening is dat dit mogelijke risico niet opweegt tegen het risico van niet vaccineren.

Andere fumaarzuurderivaten

Tijdens behandeling dient het gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuurderivaten (topisch of systemisch, bijv. dimethylfumaraat) te worden vermeden.

Bij de mens wordt dimethylfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd door esterasen voordat het de systemische circulatie bereikt; verder metabolisme vindt plaats via de tricarboxylzuurcyclus, zonder dat het cytochroom P450 (CYP)-systeem daarbij betrokken is. Potentiële risico's op geneesmiddeleninteractie zijn niet geïdentificeerd in in-vitro-CYP-inhibitie- en inductiestudies, een p-glycoproteïne-studie, of onderzoeken naar de proteïnebinding van dimethylfumaraat en monomethylfumaraat (een primaire metaboliet van tegomilfumaraat en dimethylfumaraat).

Effecten van andere stoffen op dimethylfumaraat

Veelgebruikte geneesmiddelen bij patiënten met multipale sclerose, intramusculair interferon bèta-1a en glatirameeracetaat, werden klinisch getest op potentiële interacties met dimethylfumaraat en hebben het farmacokinetische profiel van dimethylfumaraat niet gewijzigd.

Bewijs afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers suggereert dat flushing gerelateerd aan dimethylfumaraat waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers veranderde de toediening van 325 mg (of equivalent) acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling, 30 minuten vóór dimethylfumaraat, dosering gedurende respectievelijk 4 dagen en 4 weken, het farmacokinetische profiel van dimethylfumaraat niet. Bij patiënten met relapsing remitting MS moeten mogelijke risico's verbonden aan de behandeling met acetylsalicylzuur worden overwogen voorafgaand aan gelijktijdige toediening met tegomilfumaraat. Langdurig (> 4 weken) continu gebruik van acetylsalicylzuur is niet onderzocht (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, diuretica, niet-steroïde ontstekingsremmers of lithium) kan de mogelijkheid op bijwerkingen in de nieren (bijv. proteïnurie; zie rubriek 4.8) vergroten bij patiënten die tegomilfumaraat innemen (zie rubriek 4.4 Bloed-/laboratoriumonderzoeken).

Consumptie van matige hoeveelheden alcohol veranderde de blootstelling aan dimethylfumaraat niet en werd niet in verband gebracht met een toename van de bijwerkingen. De consumptie van grote hoeveelheden sterk alcoholische dranken (meer dan 30% alcoholvolume) dienen te worden vermeden binnen een uur van inname van dimethylfumaraat, omdat alcohol kan leiden tot een verhoogde frequentie van maag-darmbijwerkingen.

Effecten van dimethylfumaraat op andere stoffen

In-vitro-CYP-inductiestudies, hoewel niet bestudeerd met tegomilfumaraat, lieten geen interactie tussen dimethylfumaraat en orale anticonceptiemiddelen zien. In een in-vivo-onderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van dimethylfumaraat en een gecombineerd oraal anticonceptivum (norgestimaat en ethinylestradiol) geen relevante verandering in blootstelling aan het orale anticonceptivum. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten; een effect van tegomilfumaraat op de blootstelling eraan wordt echter niet verwacht.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties met dimethylfumaraat is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tegomilfumaraat bij zwangere vrouwen. Er is een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen beschikbaar voor een andere stof, dimethylfumaraat (tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten), beschikbaar gebaseerd op een zwangerschapsregister en spontane meldingen in de postmarketing-fase. In het zwangerschapsregister voor dimethylfumaraat werden 289 prospectief verzamelde zwangerschapsuitkomsten gedocumenteerd van patiënten met MS die waren blootgesteld aan dimethylfumaraat. De mediane duur van de blootstelling aan dimethylfumaraat bedroeg 4,6 weken tijdens de zwangerschap, met beperkte blootstelling na week 6 van de zwangerschap (44 zwangerschapsuitkomsten). Blootstelling aan dimethylfumaraat zo vroeg tijdens de zwangerschap duidt niet op misvormende of foetale/neonatale toxiciteit vergeleken met de algemene populatie. Het risico van langere blootstelling aan dimethylfumaraat of blootstelling in een later stadium van de zwangerschap is niet bekend.

Uit dieronderzoek met dimethylfumaraat is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tegomilfumaraat te vermijden tijdens de zwangerschap. Tegomilfumaraat mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien het duidelijk nodig is en indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tegomilfumaraat of de metaboliëten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tegomilfumaraat moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van tegomilfumaraat op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit preklinische onderzoeken met een andere stof, dimethylfumaraat, duiden niet op een verhoogd risico op verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

Tegomilfumaraat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Na orale toediening worden tegomilfumaraat en dimethylfumaraat snel gemetaboliseerd tot monomethylfumaraat voordat ze de systemische circulatie bereiken. De bijwerkingen na metabolisatie zijn vergelijkbaar.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn flushing (35%) en maag-darmbijwerkingen (d.w.z. diarree (14%), misselijkheid (12%), buikpijn (10%), pijn in de bovenbuik (10%)). Flushing en maag-darmbijwerkingen treden vaak op aan het begin van de behandeling (voornamelijk gedurende de eerste maand). Bij patiënten die flushing en maag-darmbijwerkingen ervaren, kunnen deze voorvallen zo nu en dan blijven optreden gedurende de gehele behandeling met dimethylfumaraat. De vaakst gemelde bijwerkingen die tot stopzetting leidden (incidentie > 1%) bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat waren flushing (3%) en maag-darmbijwerkingen (4%).

In placebogecontroleerde en ongecontroleerde klinische onderzoeken hebben in totaal 2.513 patiënten dimethylfumaraat gekregen gedurende perioden van maximaal 12 jaar met een algehele blootstelling die equivalent was aan 11.318 persoonsjaren. In totaal hebben 1.169 patiënten ten minste 5 jaar en 426 patiënten ten minste 10 jaar behandeling met dimethylfumaraat gekregen. De ervaringen uit ongecontroleerde klinische onderzoeken zijn consistent met de ervaringen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die voortkomen uit klinische studies, veiligheidsstudies na toelating en spontane meldingen zijn in onderstaande tabel vermeld.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens de MedDRA-gegevensbank. De frequentie van onderstaande bijwerkingen wordt als volgt aangeduid:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$)
- Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)
- Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Gastro-enteritis	Vaak
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)	Niet bekend
	Herpes zoster	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie	Vaak
	Leukopenie	Vaak
	Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms

	Anafylaxie	Niet bekend
	Dyspneu	Niet bekend
	Hypoxie	Niet bekend
	Hypotensie	Niet bekend
	Angio-oedeem	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Brandend gevoel	Vaak
Bloedvataandoeningen	Flushing	Zeer vaak
	Opvlieger	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Rhinorroe	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Pijn in de bovenbuik	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Gastritis	Vaak
	Maag-darmaandoening	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak
	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Erytheem	Vaak
	Alopecia	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Warm aanvoelen	Vaak
Onderzoeken	Ketonen in de urine	Zeer vaak
	Albumine aanwezig in de urine	Vaak
	Aantal witte bloedcellen verlaagd	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Flushing

In de placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van flushing (34% versus 4%) en opvliegers (7% versus 2%) verhoogd bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat vergeleken met placebo. Flushing wordt meestal beschreven als overmatig blozen of opvliegers, maar kan ook andere voorvallen, zoals warmte, roodheid, jeuk en brandend gevoel, omvatten. Flushing komt vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die flushing ondervinden kan dit tijdens de gehele behandeling met dimethylfumaraat met tussenpozen blijven optreden. Bij patiënten met flushing had de meerderheid flushingverschijnselen die qua ernst licht of matig waren. In totaal is 3% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten gestopt met de behandeling wegens flushing. De incidentie van ernstige flushing, die kan worden gekarakteriseerd door gegeneraliseerd erytheem, huiduitslag en/of pruritus, werd waargenomen bij minder dan 1% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

Maag-darm

De incidentie van maag-darmbijwerkingen (bijv. diarree [14% versus 10%], misselijkheid [12% versus 9%], pijn in de bovenbuik [10% versus 6%], buikpijn [9% versus 4%], braken [8% versus 5%] en dyspepsie [5% versus 3%]) was hoger bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat vergeleken met patiënten behandeld met placebo. maag-darmbijwerkingen komen vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die maag-darmbijwerkingen ondervinden kan dit gedurende de gehele behandeling met dimethylfumaraat met

tussenpozen blijven optreden. Bij de meeste patiënten die maag-darmbijwerkingen ervoeren, waren deze licht tot matig van ernst. Vier procent (4%) van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten heeft de behandeling stopgezet wegens maag-darmbijwerkingen. De incidentie van ernstige maag-darmbijwerkingen, waaronder gastro-enteritis en gastritis, werd waargenomen bij 1% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie

Op basis van gegevens van placebogecontroleerde onderzoeken waren bij de meerderheid van patiënten met een stijging de levertransaminasen < 3 keer zo hoog als de ULN. De toegenomen incidentie van stijgingen van levertransaminasen bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo werd voornamelijk waargenomen gedurende de eerste 6 maanden van behandeling. Stijgingen in respectievelijk alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase ≥ 3 keer ULN werden waargenomen bij 5% en 2% van de met placebo behandelde patiënten en bij 6% en 2% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten. Stopzetting wegens verhoogde levertransaminasen bedroeg < 1% en was vergelijkbaar met patiënten behandeld met dimethylfumaraat of placebo. Stijgingen in transaminasen ≥ 3 keer ULN met gelijktijdige stijgingen in totaalbilirubine > 2 keer ULN zijn niet waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken.

Stijging van leverenzymwaarden en gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (stijgingen in transaminasen ≥ 3 keer ULN met gelijktijdige stijgingen in totaalbilirubine > 2 keer ULN) zijn gemeld in postmarketingervaring na toediening van dimethylfumaraat, die verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Lymfopenie

In de placebogecontroleerde onderzoeken hadden de meeste patiënten (> 98%) normale lymfocytenwaarden voordat de behandeling werd geïnitieerd. Bij behandeling met dimethylfumaraat nam het gemiddelde aantal lymfocyten gedurende het eerste jaar af en bleef daarna stabiel. Gemiddeld nam het aantal lymfocyten met ongeveer 30% af t.o.v. de uitgangswaarde. De gemiddelde en mediane lymfocytentellingen bleven binnen de normale limieten. Lymfocytenaantallen < $0,5 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij < 1% van de met placebo behandelde patiënten en 6% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten. Een lymfocytenaantal < $0,2 \times 10^9/l$ werd waargenomen bij 1 met dimethylfumaraat behandelde patiënt en bij geen van de met placebo behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken (zowel gecontroleerde als ongecontroleerde) had 41% van de patiënten die werd behandeld met dimethylfumaraat lymfopenie (in deze onderzoeken gedefinieerd als < $0,91 \times 10^9/l$). Milde lymfopenie (tellingen van $\geq 0,8 \times 10^9/l$ tot < $0,91 \times 10^9/l$) werd waargenomen bij 28% van de patiënten; matige lymfopenie (tellingen $\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot < $0,8 \times 10^9/l$) die gedurende minimaal zes maanden aanhield werd waargenomen bij 11% van de patiënten; ernstige lymfopenie (tellingen < $0,5 \times 10^9/l$) die gedurende minimaal zes maanden aanhield werd waargenomen bij 2% van de patiënten. In de groep met ernstige lymfopenie bleef het overgrote deel van de lymfocytenaantallen < $0,5 \times 10^9/l$ bij voortzetting van de behandeling.

Daarnaast is gebleken dat in een ongecontroleerd, prospectief, postmarketingonderzoek in week 48 van de behandeling met dimethylfumaraat (n=185) CD4+-T-cellen matig (tellingen $\geq 0,2 \times 10^9/l$ tot < $0,4 \times 10^9/l$) of sterk (< $0,2 \times 10^9/l$) waren verminderd bij maximaal 37% respectievelijk 6% van de patiënten, terwijl CD8+-T-cellen vaker verminderd waren bij maximaal 59% van de patiënten bij tellingen < $0,2 \times 10^9/l$ en 25% van de patiënten bij tellingen < $0,1 \times 10^9/l$. In gecontroleerde en ongecontroleerde klinische onderzoeken werden patiënten die de behandeling met dimethylfumaraat stopzetten en die een lymfocytenaantal lager dan de LLN hadden, gevolgd tot aan herstel van het lymfocytenaantal tot de LLN (zie rubriek 5.1).

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij behandeling met dimethylfumaraat zijn gevallen gemeld van infecties met het JC-virus (JCV) die PML veroorzaakte (zie rubriek 4.4). PML kan dodelijk zijn of leiden tot ernstige invaliditeit. In een

van de klinische onderzoeken heeft één patiënt die dimethylfumaraat innam PML ontwikkeld in combinatie met langdurige ernstige lymfopenie (lymfocytenaantallen van $< 0,5 \times 10^9/l$ gedurende 3,5 jaar) met fatale afloop. In de postmarketingsetting is ook PML opgetreden in de aanwezigheid van matige en milde lymfopenie ($> 0,5 \times 10^9/l$ tot $< LLN$, zoals gedefinieerd door het referentiebereik van plaatselijke laboratoria).

In verschillende PML-gevallen waarbij op het moment van de diagnose van PML de T-celsubgroepen werden bepaald, bleken CD8+-T-celaantallen tot $< 0,1 \times 10^9/l$ te zijn afgenomen, terwijl verminderingen in CD4+-T-celaantallen variabel waren (variërend van $< 0,05$ tot $0,5 \times 10^9/l$) en sterker correleerden met de algemene ernst van lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ tot $< LLN$). Als resultaat was de CD4+/CD8+-verhouding bij deze patiënten verhoogd.

Langdurige matige tot ernstige lymfopenie lijkt het risico op PML bij gebruik van dimethylfumaraat te vergroten, PML kwam echter ook voor bij patiënten met milde lymfopenie. Bovendien zijn de meeste gevallen van PML in de postmarketingsetting opgetreden bij patiënten > 50 jaar.

Herpes-zosterinfecties

Herpes-zosterinfecties zijn gemeld bij het gebruik van dimethylfumaraat. In een doorlopend langdurig verlengingsonderzoek waarin 1.736 MS-patiënten werden behandeld met dimethylfumaraat, kwam bij ongeveer 5% van de proefpersonen een of meerdere infecties met herpes zoster voor, waarvan 42% licht, 55% matig en 3% ernstig van aard waren. De tijd vanaf de eerste dosis dimethylfumaraat tot het eerste optreden varieerde van ongeveer 3 maanden tot 10 jaar. Vier patiënten ervoeren ernstige voorvallen, die allemaal verdwenen. Bij de meeste proefpersonen, waaronder de proefpersonen die een ernstige infectie met herpes zoster hadden, lagen de lymfocytenaantallen hoger dan de ondergrens van normaal. Bij de meeste proefpersonen met gelijktijdige lymfocytentellingen lager dan de LLN werd de lymfopenie geclassificeerd als matig of ernstig. In de postmarketingsetting waren de meeste gevallen van infectie met herpes zoster niet ernstig en genazen na behandeling. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de absolute lymfocytenaantallen (*absolute lymphocyte count*, ALC) bij patiënten met infectie met herpes zoster in de postmarketingsetting. Bij melding hadden de meeste patiënten echter matige ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot $< 0,8 \times 10^9/l$) of ernstige ($< 0,5 \times 10^9/l$ tot $0,2 \times 10^9/l$) lymfopenie (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen

In de placebogecontroleerde onderzoeken werden meer urineketonen (1+ of groter) gemeten bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten (45%) vergeleken met de met placebo behandelde patiënten (10%). In klinische studies werden geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen.

1,25-dihydroxyvitamine D-gehaltes namen af bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo (afname van mediaan percentage t.o.v. de uitgangswaarde na 2 jaar was 25% versus 15%) en parathyroïdhormoon (PTH)-gehaltes namen toe bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo (toename van mediaan percentage t.o.v. de uitgangswaarde na 2 jaar was 29% versus 15%). De gemiddelde waarden voor beide parameters bleven binnen het normale bereik.

Een tijdelijke toename in het gemiddelde aantal eosinofielen werd gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling waargenomen.

Pediatrische patiënten

In een 96 weken durend, open-label, gerandomiseerd onderzoek met werkzame controle werden pediatrische patiënten met RRMS (n=7 in de leeftijd van 10 tot en met 12 jaar en n=71 in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) behandeld met 120 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 240 mg tweemaal per dag gedurende de rest van de behandeling. Het veiligheidsprofiel bleek bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met het profiel dat eerder werd waargenomen bij volwassen patiënten.

De opzet van de klinische onderzoeken bij kinderen verschilde van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. Daarom kan niet worden uitgesloten dat de opzet van de klinische onderzoeken heeft bijgedragen aan de numerieke verschillen in bijwerkingen tussen de pediatrische en de volwassen populatie.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld ($\geq 10\%$) bij de pediatrische populatie dan bij de volwassen populatie:

- Hoofdpijn werd gemeld bij 28% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten versus 36% van de met interferon bèta-1a behandelde patiënten.
- Maag-darmstelselaandoeningen werden gemeld bij 74% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten versus 31% van de met interferon bèta-1a behandelde patiënten. Daarvan werden buikpijn en braken het frequentst gemeld bij het gebruik van dimethylfumaraat.
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen werden gemeld bij 32% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten versus 11% van de met interferon bèta-1a behandelde patiënten. Daarvan werden orofaryngeale pijn en hoesten het frequentst gemeld bij het gebruik van dimethylfumaraat.
- Dysmenorroe werd gemeld bij 17% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten versus 7% van de met interferon bèta-1a behandelde patiënten.

In een klein, open-label, ongecontroleerd onderzoek van 24 weken bij pediatrische patiënten met RRMS van 13 tot 17 jaar (120 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen, gevolgd door 240 mg tweemaal daags gedurende de rest van de behandeling; veiligheidspopulatie, n=22), gevolgd door een 96 weken durend verlengingsonderzoek (240 mg tweemaal daags; veiligheidspopulatie, n=20), bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Het maakt voortdurend toezicht mogelijk op de balans tussen voordeel en risico van het geneesmiddel. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht eventuele vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem dat vermeld staat in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

In de gerapporteerde gevallen van overdosering kwamen de beschreven symptomen overeen met het bekende bijwerkingenprofiel van het product. Er zijn geen bekende therapeutische interventies om de eliminatie van dimethylfumaraat te bevorderen, en er is ook geen antidotum bekend. In geval van overdosering wordt aanbevolen om symptomatische ondersteunende behandeling te starten zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX10

Werkingsmechanisme

Het mechanisme waardoor tegomilfumaraat therapeutisch effect heeft bij multipale sclerose wordt niet volledig begrepen. Tegomilfumaraat werkt via de belangrijkste actieve metabooliet, monomethylfumaraat. Preklinische onderzoeken laten zien dat de farmacodynamische reacties van monomethylfumaraat voornamelijk gemedieerd lijken te worden door activering van de nucleaire factor van erythroïde afgeleide 2-achtige 2 (Nrf2) transcriptiefactor. Van dimethylfumaraat is

aangetoond dat het Nrf2-afhankelijke antioxidantiserende genen bij patiënten opwaarts reguleert (bijv. NAD(P)H dehydrogenase, chinon 1; [NQO1]).

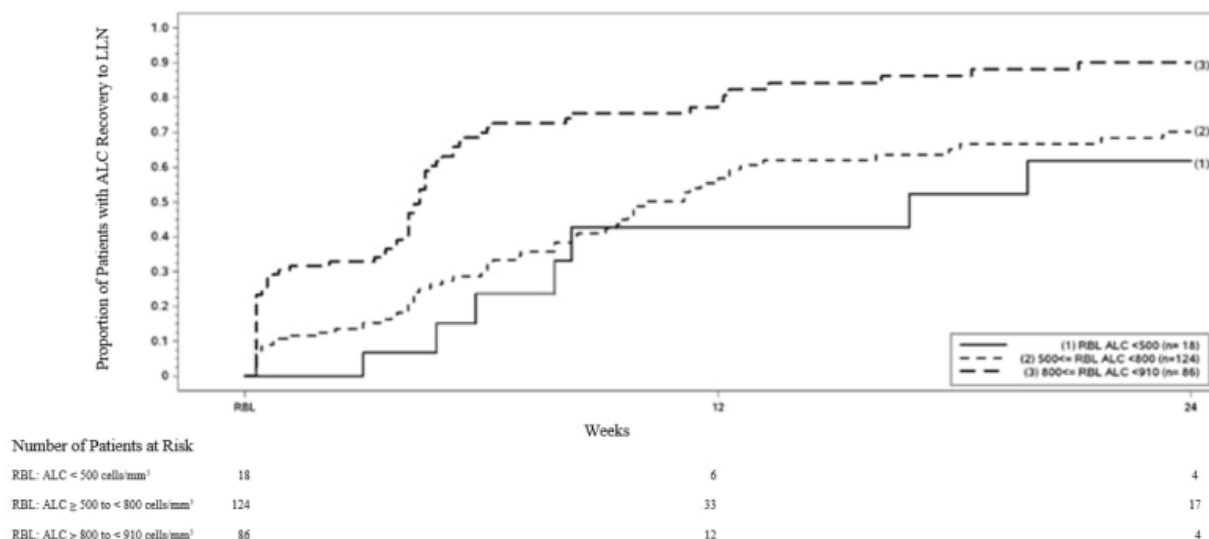
Farmacodynamische effecten

Effecten op het immuunsysteem

Uit preklinische en klinische onderzoeken is gebleken dat dimethylfumaraat ontstekingsremmende en immuunmodulerende eigenschappen heeft. Dimethylfumaraat en monomethylfumaraat (de primaire metaboliet van dimethylfumaraat en tegomilfumaraat), zorgden voor een aanzienlijke vermindering van immuuncelactivering en de daaropvolgende afgifte van pro-inflammatoire cytokinen in reactie op inflammatoire stimuli bij preklinische modellen. In klinische onderzoeken met psoriasispatiënten had dimethylfumaraat invloed op de lymfocytenfenotypen door down-regulering van pro-inflammatoire cytokinenprofielen (TH1, TH17), en zorgde voor een verschuiving naar anti-inflammatoire productie (TH2). Dimethylfumaraat toonde therapeutische activiteit aan bij meerdere modellen van inflammatoire en neuro-inflammatoire schade. In fase 3-onderzoeken bij MS-patiënten (DEFINE, CONFIRM en ENDORSE) daalden bij behandeling met dimethylfumaraat de gemiddelde aantallen lymfocyten met gemiddeld ongeveer 30% van hun uitgangswaarde gedurende het eerste jaar en bereikten vervolgens een stabiel niveau. In deze onderzoeken werden patiënten die de behandeling met dimethylfumaraat stopzetten en een lymfocytenaantal lager dan de LLN (910 cellen/mm^3) hadden, gevolgd tot aan herstel van de lymfocytenaantal tot de LLN.

Figuur 1 toont het percentage patiënten dat volgens de Kaplan-Meier-methode de LLN zal bereiken zonder langdurige ernstige lymfopenie. De uitgangswaarde voor herstel (*recovery baseline*, RBL) werd gedefinieerd als de laatste ALC tijdens de behandeling voordat de behandeling met dimethylfumaraat wordt stopgezet. Het geschatte percentage patiënten met herstel tot aan de LLN ($\text{ALC} \geq 0,9 \times 10^9/\text{l}$) in week 12 en week 24 die milde, matige of ernstige lymfopenie hadden als RBL wordt weergegeven in tabel 1, tabel 2 en tabel 3 met puntsgewijze 95%-betrouwbaarheidsintervallen. De standaardfout van de Kaplan-Meier-schatter van de overlevingsfunctie wordt berekend met behulp van de formule van Greenwood.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-methode; percentage patiënten met herstel tot LLN van ≥ 910 cellen/mm³ vanaf de uitgangswaarde voor herstel (RBL)



Tabel 1: Kaplan-Meier-methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, milde lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met milde lymfopenie ^a	Uitgangswaarde N=86	Week 12 N=12	Week 24 N=4
Proportie bereikt LLN (95%-BI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Patiënten met ALC < 910 en ≥ 800 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Tabel 2: Kaplan-Meier-methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, matige lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met matige lymfopenie ^a	Uitgangswaarde N=124	Week 12 N=33	Week 24 N=17
Proportie bereikt LLN (95%-BI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Patiënten met ALC < 800 en ≥ 500 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Tabel 3: Kaplan-Meier-methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, ernstige lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met ernstige lymfopenie ^a	Uitgangswaarde N=18	Week 12 N=6	Week 24 N=4
Proportie bereikt LLN (95%-BI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Patiënten met ALC < 500 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tegomilfumaraat en dimethylfumaraat worden, voordat ze bij orale toediening de systemische circulatie bereiken, snel gemetaboliseerd door esterasen tot dezelfde actieve metaboliet, monomethylfumaraat. De farmacokinetische vergelijkbaarheid van tegomilfumaraat met dimethylfumaraat via de analyse van blootstelling aan monomethylfumaraat is aangetoond (zie rubriek 5.2). Er wordt dan ook verwacht dat de werkzaamheidsprofielen vergelijkbaar zijn. Bovendien waren de aard, het patroon en de frequentie van de bijwerkingen die in beide cruciale bio-equivalentieonderzoeken werden gemeld, vergelijkbaar voor tegomilfumaraat en dimethylfumaraat.

Klinische onderzoeken met dimethylfumaraat

Er zijn twee 2-jarige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (DEFINE met 1.234 patiënten en CONFIRM met 1.417 patiënten) bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) uitgevoerd. Patiënten met progressieve vormen van MS waren niet in deze onderzoeken opgenomen.

Werkzaamheid (zie tabel 4) en veiligheid werden aangetoond bij patiënten met Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scores uiteenlopend van 0 tot en met 5 die gedurende het jaar voorafgaand aan randomisatie minstens 1 relaps hadden gehad, of die in de 6 weken vóór randomisatie een MRI-scan van de hersenen hadden gehad waarmee minstens één gadolinium-aankleurende (Gd+) laesie werd aangetoond. Het onderzoek CONFIRM bevatte een beoordelaar-geblindeerde (d.w.z. de onderzoeksarts/onderzoeker die de reactie op de onderzoeksbehandeling beoordeelde, wist niet wie welke behandeling kreeg) referentiecomparator van glatirameeracetaat.

In DEFINE hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 39 jaar, ziekte duur 7,0 jaar, EDSS-score 2,0. Bovendien had 16% van de patiënten een EDSS-score > 3,5, 28% had in het voorgaande jaar ≥ 2 relapsen en 42% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 36% van de patiënten die aan het onderzoek gingen deelnemen bij start Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 1,4).

In CONFIRM hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 37 jaar, ziekte duur 6,0 jaar, EDSS-score 2,5. Bovendien had 17% van de patiënten een EDSS-score > 3,5, 32% had ≥ 2 relapsen in het voorgaande jaar en 30% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 45% van de patiënten die aan het onderzoek gingen deelnemen bij start Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 2,4).

Vergeleken met placebo hadden de met dimethylfumaraat behandelde patiënten een klinisch betekenisvolle en statistisch significante vermindering op het primaire eindpunt in het onderzoek DEFINE, het percentage patiënten met relaps na 2 jaar; en het primaire eindpunt in het onderzoek CONFIRM, de relapsfrequentie berekend op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) na 2 jaar.

De ARR voor glatirameeracetaat en placebo was respectievelijk 0,286 en 0,401 in het CONFIRM-onderzoek, wat overeenkomt met een reductie van 29% ($p=0,013$), wat overeenkomt met de goedgekeurde voorschrijfinformatie.

Tabel 4: Klinische en MRI-eindpunten voor de onderzoeken DEFINE en CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimethylfumaraat 240 mg tweemaal per dag	Placebo	dimethylfumaraat 240 mg tweemaal per dag	Glatirameerace taat
Klinische eindpunten^a					
Aantal patiënten	408	410	363	359	350
Relapspercentage berekend op jaarbasis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Percentage ratio (95%-BI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Percentage met relaps	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazardratio (95%-BI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proportie met 12 weken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proportie met 24-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI-eindpunten^b					
Aantal patiënten	165	152	144	147	161
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-laesies gedurende 2 jaar	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Gemiddeld ratio laesies (95%- BI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gemiddeld (mediaan) aantal Gd-laesies na 2 jaar	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**

Kansverhouding (95%-BI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe T1-hypo-intense laesies gedurende 2 jaar	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Gemiddeld ratio laesies (95%-BI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aAlle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat analyses; ^bMRI-analyse gebruikte het MRI-cohort

*P-waarde < 0,05; **P-waarde < 0,01; ***P-waarde < 0,0001; #niet statistisch significant

In een open, ongecontroleerd verlengingsonderzoek van 8 jaar (ENDORSE) werden 1.736 RRMS-patiënten uit de hoofdonderzoeken (DEFINE en CONFIRM) ingeschreven die geschikt werden bevonden voor deelname. De primaire doelstelling van het onderzoek was het beoordelen van de veiligheid van dimethylfumaraat op lange termijn bij patiënten met RRMS. Van de 1.736 patiënten werd ongeveer de helft (909; 52%) 6 jaar of langer behandeld. 501 patiënten in de 3 onderzoeken werden ononderbroken tweemaal daags behandeld met dimethylfumaraat 240 mg en 249 patiënten die eerder met placebo waren behandeld in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM, werden tweemaal daags met 240 mg behandeld in het ENDORSE-onderzoek. Patiënten die ononderbroken tweemaal daags behandeld werden, kregen deze behandeling maximaal 12 jaar.

Tijdens het ENDORSE-onderzoek was er bij meer dan de helft van alle patiënten die tweemaal daags behandeld werden met dimethylfumaraat 240 mg geen sprake van een relaps. Voor patiënten die ononderbroken tweemaal daags behandeld werden in alle 3 de onderzoeken bedroeg de gecorrigeerde ARR 0,187 (95%-BI: 0,156; 0,224) in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM en 0,141 (95%-BI: 0,119; 0,167) in het ENDORSE-onderzoek. Voor patiënten die eerder met placebo waren behandeld, daalde de gecorrigeerde ARR van 0,330 (95%-BI: 0,266; 0,408) in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM tot 0,149 (95%-BI: 0,116; 0,190) in het ENDORSE-onderzoek.

In het ENDORSE-onderzoek was er bij de meeste patiënten (> 75%) geen sprake van bevestigde invaliditeitsprogressie (gemeten als 6 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie). Uit gepoolde resultaten van de drie onderzoeken bleek dat bij met dimethylfumaraat behandelde patiënten consistente en lage percentages bevestigde invaliditeitsprogressie werden gezien met een lichte toename van de gemiddelde EDSS-scores in het ENDORSE-onderzoek. Uit de MRI-beoordelingen (tot jaar 6, bij 752 patiënten die eerder waren opgenomen in het MRI-cohort van de onderzoeken DEFINE en CONFIRM) bleek dat de meeste patiënten (ongeveer 90%) geen Gd-aankleurende laesies hadden. Na 6 jaar bleef het jaarlijks gecorrigeerde gemiddelde aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2- en nieuwe T1-laesies laag.

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:

In de onderzoeken DEFINE en CONFIRM werd een consistent behandelingseffect op relapses in een subgroep patiënten met hoge ziekteactiviteit waargenomen, terwijl het effect op de tijd tot 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie niet duidelijk werd vastgesteld. Door het ontwerp van de onderzoeken werd hoge ziekteactiviteit als volgt gedefinieerd:

- Patiënten met 2 of meer relapses in één jaar en met één of meer Gd-aankleurende laesies op een MRI van de hersenen (n = 42 in DEFINE; n = 51 in CONFIRM) of
- Patiënten die niet reageren op een volledige en adequate kuur (ten minste één jaar behandeling) met bèta-interferon, die ten minste 1 relaps hadden gehad in het voorafgaande jaar terwijl ze behandeld werden, en ten minste 9 T2-hyperintense laesies op een MRI van de hersenen of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderd of verhoogd relapspercentage in het voorafgaande jaar, in vergelijking met de voorafgaande 2 jaar (n = 177 in DEFINE; n = 141 in CONFIRM).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van tegomilfumaraat bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld. Aangezien echter bij volwassenen de bio-equivalentie van tegomilfumaraat en dimethylfumaraat is aangetoond, wordt

op basis van deze resultaten verwacht dat equimolaire doses tegomilfumaraat zullen resulteren in vergelijkbare blootstellingsniveaus aan monomethylfumaraat bij adolescenten met RRMS in de leeftijd van 13 tot 17 jaar als waargenomen bij deze populatie met dimethylfumaraat.

De veiligheid en werkzaamheid van dimethylfumaraat bij pediatrische patiënten met RRMS zijn onderzocht in een gerandomiseerd, open-label onderzoek met werkzame controle (interferon bèta-1a) met parallelle groepen bij patiënten met RRMS van 10 tot en met 17 jaar. Er werden 150 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met dimethylfumaraat (240 mg oraal tweemaal per dag) of interferon bèta-1a (30 mcg intramusculair, eenmaal per week) gedurende 96 weken. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten zonder nieuwe of opnieuw vergrote T2-hyperintense laesies op een MRI van de hersenen in week 96. Het belangrijkste secundaire eindpunt was het aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-hyperintense laesies op een MRI van de hersenen in week 96. Er wordt gebruikgemaakt van een beschrijvende statistiek aangezien er geen bevestigende hypothese werd vooropgesteld voor het primaire eindpunt.

Het percentage patiënten in de ITT-populatie zonder nieuwe of opnieuw vergrote T2-laesies op een MRI in week 96 ten opzichte van de uitgangssituatie bedroeg 12,8% voor dimethylfumaraat versus 2,8% voor de groep behandeld met interferon bèta-1a. Het gemiddelde aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-laesies in week 96 ten opzichte van de uitgangswaarde, aangepast voor aantal T2-laesies in de uitgangssituatie en leeftijd (ITT-populatie met uitzondering van patiënten zonder MRI-metingen), bedroeg 12,4 voor dimethylfumaraat en 32,6 voor interferon bèta-1a.

De kans op klinische relaps was 34% in de groep behandeld met dimethylfumaraat en 48% in de groep behandeld met interferon bèta-1a gedurende de 96 weken durende open-label onderzoeksperiode.

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten (van 13 tot en met 17 jaar) die behandeld werden met dimethylfumaraat kwam kwalitatief overeen met het profiel dat eerder werd waargenomen bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken met tegomilfumaraat

Het klinische ontwikkelingsprogramma met harde capsules tegomilfumaraat omvat vier farmacokinetische onderzoeken bij gezonde volwassen proefpersonen.

Het eerste onderzoek maakte het mogelijk een veilig doseringsbereik voor tegomilfumaraat te karakteriseren, het menselijk metabolisme te beschrijven en een definitieve farmaceutische formulering te selecteren voor de daaropvolgende cruciale bio-equivalentiestudies.

De drie belangrijkste bio-equivalentiestudies werden uitgevoerd onder verschillende maaltijdomstandigheden. Alle drie de onderzoeken hadden een vergelijkbare opzet en werden uitgevoerd onder vergelijkbare onderzoekspopulaties van gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

Oraal toegediend tegomilfumaraat ondergaat snelle presystemische hydrolyse door esterasen en wordt omgezet in zijn primaire actieve metaboliet, monomethylfumaraat, en de inactieve metabolieten. Tegomilfumaraat is niet kwantificeerbaar in plasma na orale toediening. Daarom werden alle bio-equivalentiebeoordelingen met tegomilfumaraat uitgevoerd met plasmaconcentraties van monomethylfumaraat.

De blootstelling aan monomethylfumaraat na orale toediening van 348 mg tegomilfumaraat en 240 mg dimethylfumaraat is beoordeeld aan de hand van de farmacokinetiek. Bio-equivalentiestudies werden uitgevoerd met tegomilfumaraat onder nuchtere omstandigheden, in omstandigheden met weinig vet en weinig calorieën (gelijk aan het nemen van een lichte maaltijd of snack) en in omstandigheden met veel vet en veel calorieën. Tegomilfumaraat heeft naar verwachting een vergelijkbaar algemeen werkzaamheids- en veiligheidsprofiel als dimethylfumaraat.

Absorptie

Aangezien tegomilfumaraat harde maagsapresistente capsules minitabletten bevatten die worden beschermd door een maagsapresistente omhulling, begint absorptie pas wanneer ze de maag verlaten (over het algemeen na minder dan 1 uur). De mediane $T_{\max}$ van monomethylfumaraat bij toediening van tegomilfumaraat harde capsules bedraagt 2,0 uur (bereik 0,75 tot 5,0 uur) wanneer tegomilfumaraat in nuchtere toestand wordt gegeven, en 4,67 uur (bereik 0,67 tot 9,0 uur) wanneer tegomilfumaraat in gevoede toestand wordt gegeven. Na een enkele dosis van 348 mg, toegediend in nuchtere of gevoede toestand, was de gemiddelde piekconcentratie van monomethylfumaraat respectievelijk ($C_{\max}$) 2.846,12 ng/ml en 1.443,49 ng/ml. De totale omvang van de blootstelling aan monomethylfumaraat (d.w.z. $AUC_{0-\infty}$) in nuchtere of gevoede toestand was 3.693,05 ng/ml*u en 3.086,56 ng/ml*u bij gezonde proefpersonen. Over het geheel genomen namen de $C_{\max}$ en AUC van monomethylfumaraat ongeveer dosisafhankelijk toe in het bestudeerde dosisbereik (enkelvoudige doses van 174,2 mg tot 348,4 mg tegomilfumaraat).

Tegomilfumaraat dient echter wel met voedsel te worden ingenomen voor een verbeterde verdraagbaarheid met betrekking tot flushing en maag-darmbijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het schijnbare distributievolume van monomethylfumaraat na orale toediening van 240 mg dimethylfumaraat varieert tussen 60 l en 90 l. De humane plasma-eiwitbinding van monomethylfumaraat was minder dan 25% en was niet concentratieafhankelijk.

Biotransformatie

Bij mensen wordt tegomilfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd door esterasen, die alomtegenwoordig zijn in het maag-darmkanaal, bloed en weefsel, voordat het de systemische circulatie bereikt. Esterasemetabolisme van tegomilfumaraat produceert monomethylfumaraat, de actieve metaboliet, en tetraethyleenglycol als belangrijkste inactieve metaboliet. De gemiddelde blootstelling aan tetraethyleenglycol (TTEG; zoals gemeten door AUC_{0-t}) overschrijdt de gemiddelde blootstelling aan monomethylfumaraat lichtjes met ongeveer 22%. Bij mensen zijn de monomethyl-fumaryl-tetraethyleenglycolester van fumaarzuur (FA-TTEG-MMF) en fumaryltetraethyleenglycol (FA-TTEG) geïdentificeerd als tijdelijke, minder belangrijke metabolieten in plasma in het ng/ml-bereik. In-vitro-gegevens met behulp van S9-fracties uit menselijke lever suggereren een snelle metabolisatie tot respectievelijk fumaarzuur, tetraethyleenglycol en monomethylfumaraat.

Verder metabolisme van monomethylfumaraat treedt op via esterasen gevolgd door de tricarbonzuur (TCA)-cyclus, zonder betrokkenheid van het cytochroom P450 (CYP)-systeem. Fumaarzuur, citroenzuur en glucose zijn de resulterende metabolieten van monomethylfumaraat in plasma.

Eliminatie

Monomethylfumaraat wordt voornamelijk uitgescheiden als koolstofdioxide via de uitgeademde lucht. In de urine worden slechts sporen aangetroffen. De terminale halfwaardetijd van monomethylfumaraat is kort (ongeveer 1 uur) en bij de meeste mensen is na 24 uur geen circulerend monomethylfumaraat aanwezig.

Accumulatie van het oorspronkelijke geneesmiddel of monomethylfumaraat wordt niet verwacht met meervoudige doses tegomilfumaraat in het behandelingsregime.

Tetraethyleenglycol (TTEG) wordt uit plasma geëlimineerd met een gemiddelde $\pm$ SD terminale halfwaardetijd van $1,18 \pm 0,12$ uur. Tetraethyleenglycol wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden.

Lineariteit

De blootstelling aan monomethylfumaraat neemt op een ongeveer dosisproportionele wijze toe bij enkelvoudige doses tegomilfumaraat in het bestudeerde dosisbereik van 174,2 mg tot 348,4 mg, wat overeenkomt met een dosisbereik van dimethylfumaraat van 120 mg tot 240 mg.

Dosislineariteit bij orale dimethylfumaraatformuleringen toonde aan dat de bijbehorende blootstelling aan monomethylfumaraat op ongeveer dosisproportionele wijze toeneemt met enkelvoudige en meervoudige doses in het bestudeerde dosisbereik van 49 mg tot 980 mg.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Op basis van de resultaten van variantie-analyse (ANOVA) is lichaamsgewicht de voornaamste covariaat van blootstelling aan monomethylfumaraat (volgens $C_{\max}$ en AUC) bij RRMS-patiënten, maar heeft geen invloed op de veiligheids- en werkzaamheidsmetingen die in de klinische studies werden onderzocht.

Geslacht en leeftijd hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van monomethylfumaraat. De farmacokinetiek bij patiënten van 65 jaar of ouder is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetisch profiel van monomethylfumaraat na toediening van tegomilfumaraat is niet onderzocht. Het farmacokinetische profiel van 240 mg dimethylfumaraat tweemaal per dag werd onderzocht in een klein, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij patiënten met RRMS in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar ($n=21$). De farmacokinetiek van dimethylfumaraat bij deze adolescente patiënten komt overeen met de farmacokinetiek die eerder bij volwassen patiënten werd waargenomen ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ uur.mg/l, wat overeenkomt met een totale dagelijkse AUC van 7,24 uur.mg/l).

Aangezien bij volwassenen bio-equivalentie van tegomilfumaraat en dimethylfumaraat is aangetoond, wordt op basis van deze resultaten verwacht dat equimolaire doses tegomilfumaraat zullen resulteren in vergelijkbare blootstellingsniveaus aan monomethylfumaraat bij adolescenten met RRMS in de leeftijd van 13 tot 17 jaar als waargenomen bij deze populatie met dimethylfumaraat.

Nierfunctiestoornis

Er is geen evaluatie van de farmacokinetiek bij personen met nierfunctiestoornissen uitgevoerd.

Leverfunctiestoornis

Aangezien tegomilfumaraat en monomethylfumaraat door esterasen worden gemetaboliseerd, zonder dat het CYP450-systeem daarbij betrokken is, werd de farmacokinetiek bij personen met leverfunctiestoornis niet onderzocht (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagenese

Er zijn geen genotoxiciteitsstudies met tegomilfumaraat uitgevoerd.

Dimethylfumaraat en monomethylfumaraat waren negatief in een in-vitro-testbatterij (Ames, chromosomale aberratie in zoogdiercellen). Dimethylfumaraat was negatief in de in-vivo-micronucleustest bij ratten.

De menselijke metaboliet FA-TTEG-MMF was negatief in een AMES en een gecombineerde micronucleus- en comet-test *in vivo* bij ratten.

Gepubliceerde gegevens over de menselijke metaboliet TTEG werden in een reeks mutageniteits- en cytogenetische onderzoeken *in vitro* als negatief beschouwd. Bovendien lieten twee micronucleustesten bij muizen (i.p.) en ratten (p.o.) respectievelijk negatieve resultaten zien tot 5 g/kg.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies met tegomilfumaraat uitgevoerd.

Carcinogeniciteitsonderzoeken van dimethylfumaraat werden gedurende maximaal 2 jaar bij muizen en ratten verricht. Dimethylfumaraat werd oraal toegediend in doses van 25, 75, 200 en 400 mg/kg/dag bij muizen, en in doses van 25, 50, 100 en 150 mg/kg/dag bij ratten.

Bij muizen nam de incidentie van carcinoom van de niertubuli toe bij 75 mg/kg/dag, een equivalente blootstelling (AUC) aan de voor de mens aanbevolen dosis. Bij ratten nam de incidentie van carcinoom van de niertubuli en testiculaire Leydig-celadenoom toe bij 100 mg/kg/dag, een blootstelling die ongeveer 2 keer zo hoog was als de voor de mens aanbevolen dosis. De relevantie van deze bevindingen voor het menselijk risico is niet bekend.

De incidentie van plaveiselcelpapilloom en -carcinoom in de niet-klierachtige maag (voormag) nam toe bij equivalente blootstelling aan de voor de mens aanbevolen dosis bij muizen en onder de blootstelling aan de voor de mens aanbevolen dosis bij ratten (gebaseerd op AUC). De voormag bij knaagdieren heeft geen menselijke tegenhanger.

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies met TTEG uitgevoerd. Uit een gepubliceerd literatuuronderzoek naar laagmoleculaire ethyleenglycolen bleek dat het carcinogene risico voor TTEG laag is, gebaseerd op de afwezigheid van neoplasmata en tumorvorming in chronisch onderzoek bij knaagdieren met respectievelijk ethyleenglycol en di-ethyleenglycol.

Toxicologie

In een vergelijkend toxicologisch onderzoek van 90 dagen bij ratten met tegomilfumaraat en dimethylfumaraat werden veranderingen in de maag vastgesteld (focale/multifocale verdikking; non-glandulaire epitheliale hyperplasie), nieren (tubulaire basofilie/vacuolisatie) en pancreas (apoptose van acinaire cellen) werden waargenomen bij met tegomilfumaraat en dimethylfumaraat behandelde dieren, met een vergelijkbare incidentie en ernst. Alle bevindingen met betrekking tot tegomilfumaraat waren omkeerbaar aan het einde van een herstelperiode van 28 dagen, met uitzondering van apoptose van acinaire cellen van geringe ernst in de pancreas van vrouwtjes uit de tegomilfumaraat- en dimethylfumaraatgroepen. De incidentie van apoptose van acinaire cellen in de pancreas aan het einde van het herstel was lager bij met tegomilfumaraat behandelde dieren.

Een 28 dagen durend intraveneus toxicologisch onderzoek met de humane metabolieten FA-TTEG-MMF en FA-TTEG liet geen nadelige effecten zien bij een blootstelling die overeenkomt met 8 tot 9,7 maal de C_{max} bij de maximale aanbevolen dosering van tegomilfumaraat bij mensen.

Er werden onderzoeken met dimethylfumaraat bij knaagdieren, konijnen en apen verricht met een dimethylfumaraatsuspensie (dimethylfumaraat in 0,8% hydroxypropylmethylcellulose), toegediend door middel van orale sondevoeding. Het chronische toxiciteitsonderzoek bij honden werd uitgevoerd met orale toediening van de dimethylfumaraat capsule.

Nierveranderingen werden waargenomen na herhaalde orale toediening van dimethylfumaraat bij muizen, ratten, honden en apen. Regeneratie van het epitheel van de niertubuli, wat letsel suggereerde, werd bij alle diersoorten waargenomen. Hyperplasie van de niertubuli werd waargenomen bij ratten met levenslange dosering (2-jarig onderzoek). Bij honden die gedurende 11 maanden dagelijks orale doses dimethylfumaraat kregen, werd de voor corticale atrofie berekende marge waargenomen bij 3 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. Bij apen die gedurende 12 maanden dagelijks orale doses dimethylfumaraat kregen, werd single-cell necrose waargenomen bij 2 keer de aanbevolen dosis op

basis van AUC. Interstitiële fibrose en corticale atrofie werden waargenomen bij 6 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In de testes werd bij ratten en honden degeneratie van het seminifere epitheel waargenomen. De bevindingen werden waargenomen met ongeveer de aanbevolen dosis bij de ratten en 3 keer de aanbevolen dosis bij honden (op basis van AUC). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In de voormaag van muizen en ratten werden hyperplasie en hyperkeratose van het plaveiselepitheel; inflammatie; en plaveiscelpapilloom en -carcinoom aangetroffen in studies van 3 maanden of langer. De voormaag van muizen en ratten heeft geen menselijke tegenhanger.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met tegomilfumaraat.

Orale toediening van dimethylfumaraat aan mannetjesratten in doses van 75, 250 en 375 mg/kg/dag voor en tijdens de paring had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid tot aan de hoogst geteste dosis (minstens 2 maal de aanbevolen dosis op basis van AUC). Orale toediening van dimethylfumaraat aan vrouwtjesratten in doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag voor en tijdens de paring, en doorgaand tot dag 7 van de dracht, veroorzaakte een vermindering in het aantal oestruscycli per 14 dagen en verhoogde het aantal dieren met een verlengde di-oestrus bij de hoogste geteste dosis (11 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC).

Deze veranderingen hadden echter geen effect op de fertiliteit of op het aantal levensvatbare foetussen.

Er is aangetoond dat dimethylfumaraat het placentamembraan passeert en in het bloed van de foetus terechtkomt bij ratten en konijnen, met een verhouding van foetale tot maternale plasmaconcentraties van respectievelijk 0,48 tot 0,64 en 0,1. Bij ratten en konijnen werden bij geen enkele dosis dimethylfumaraat misvormingen waargenomen. Toediening van dimethylfumaraat in orale doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag aan drachtige ratten gedurende de periode van organogenese resulteerde in maternale bijwerkingen bij 4 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC, en laag foetaal gewicht en vertraagde ossificatie (middenvoetsbeentjes en achterpootfalanxen) bij 11 maal de aanbevolen dosis op basis van AUC. Het lagere foetale gewicht en de vertraagde ossificatie werden als secundair aan de maternale toxiciteit beschouwd (verminderd lichaamsgewicht en voedselconsumptie).

Orale toediening van dimethylfumaraat in doses van 25, 75 en 150 mg/kg/dag aan drachtige konijnen gedurende organogenese had geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling en resulteerde in verminderd maternaal lichaamsgewicht bij 7 maal de aanbevolen dosis en een toename in abortus bij 16 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC.

Orale toediening van dimethylfumaraat in doses van 25, 100 en 250 mg/kg/dag aan ratten tijdens de dracht en lactatie resulteerde in een lager lichaamsgewicht bij de F1 jongen, en vertraging van de seksuele rijping bij F1 mannetjes bij 11 keer de aanbevolen dosis op basis van AUC. Er waren geen effecten op de fertiliteit bij de F1 jongen. Het lagere lichaamsgewicht van de jongen werd als secundair aan de maternale toxiciteit beschouwd.

Toxiciteit bij jonge dieren

Er is geen toxiciteitsonderzoek met tegomilfumaraat bij jonge dieren uitgevoerd.

Twee onderzoeken naar toxiciteit bij jonge ratten met dagelijkse orale toediening van dimethylfumaraat vanaf postnatale dag (PND) 28 tot en met PND 90-93 (equivalent aan ongeveer 3 jaar en ouder bij de mens) toonden een vergelijkbare toxiciteit voor de doelorganen nieren en voormaag aan, zoals werd waargenomen bij volwassen dieren. In het eerste onderzoek had dimethylfumaraat geen effect op de ontwikkeling, het neurologische gedrag of de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid tot aan de hoogste dosis van 140 mg/kg/dag (ongeveer 4,6 keer de voor de mens aanbevolen dosis op basis van beperkte gegevens met betrekking tot de AUC bij pediatrische

patiënten). Ook werden geen effecten op de mannelijke voortplantings- en hulporganen waargenomen tot aan de hoogste dosis dimethylfumaraat van 375 mg/kg/dag in het tweede onderzoek bij jonge mannetjesratten (ongeveer 15 keer de veronderstelde AUC bij de aanbevolen pediatrische dosis). Bij jonge mannetjesratten werd echter een afname van het mineraalgehalte en de dichtheid van botten in het dijbeen en de lendenwervels vastgesteld. Bij jonge ratten werden ook veranderingen in de botdensitometrie vastgesteld na orale toediening van diroximelfumaraat, een ander fumaarzuurester dat *in vivo* tot dezelfde actieve metabooliet, monomethylfumaraat, wordt omgezet. De NOAEL voor de veranderingen in densitometrie bij jonge ratten is ongeveer 1,5 keer de vermoedelijke AUC bij de aanbevolen pediatrische dosis. Een verband tussen de effecten op de botten en een lager lichaamsgewicht is mogelijk, maar de betrokkenheid van een direct effect kan niet worden uitgesloten. De botbevindingen zijn van beperkte relevantie voor volwassen patiënten. De relevantie voor pediatrische patiënten is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule (maagsapresistente omhulde minitabletten)

Microkristallijne cellulose (E460i)
Croscarmellose natrium (E466)
Talk
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (E470b)
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
Tri-ethylcitraat (E1505)
Methacrylzuur – ethylacrylaatcopolymeer (1:1) dispersie 30%
Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol
Geel ijzeroxide (E172)

Omhulsel van de capsule

Gelatine (E428)
Titaandioxide (E171)
Briljantblauw FCF (E133)

Bedrukking op de capsule (zwarte inkt)

Schellak
Kaliumhydroxide
Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

HDPE-flessen

30 maanden.

oPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

HDPE-flessen

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

oPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen

Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen

Flessen met kindveilige doppen van polypropyleen en een droogmiddelbusje (één busje voor 174 mg en twee busjes voor 348 mg).

174 mg maagsapresistente capsules: fles met 14 maagsapresistente harde capsules

348 mg maagsapresistente capsules: flessen met 56 of 168 (3x56) maagsapresistente harde capsules

Slik de droogmiddelbus(jes) niet in.

oPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking

174 mg maagsapresistente capsules: verpakkingen van 14 maagsapresistente harde capsules.

348 mg maagsapresistente capsules: verpakkingen van 56 maagsapresistente harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanje

Tel: +34 93 475 96 00

E-mailadres: medinfo@neuraxpharm.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1947/001

EU/1/25/1947/002

EU/1/25/1947/003

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

9. DATUM VAN EERSTE AUTHORISATIE/VERNIEUWING VAN DE MACHTIGING

Datum van eerste vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem wordt gewijzigd, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS - FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 174,2 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente capsule, hard
14 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddelbusje niet in. Het busje moet in de fles blijven totdat alle capsules zijn ingenomen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1947/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET - FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 174,2 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente capsule, hard
14 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddelbusje niet in. Het busje moet in de fles blijven totdat alle capsules zijn ingenomen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1947/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING - BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 174,2 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente capsule, hard
14 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30 °C.

**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1947/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS - FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 348,4 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente capsule, hard
56 maagsapresistente capsules, hard
168 maagsapresistente capsules, hard (3x56)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddelbusje niet in. Het busje moet in de fles blijven totdat alle capsules zijn ingenomen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET - FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 348,4 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistente capsule, hard
56 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik de droogmiddelbusjes niet in. De busjes moeten in de fles blijven totdat alle capsules zijn ingenomen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 348,4 mg tegomilfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Maagsapresistente capsule, hard
56 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 30 °C.

**10. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1947/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard
tegomilfumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

RIULVY 174 mg maagsapresistente capsules, hard RIULVY 348 mg maagsapresistente capsules, hard tegomilfumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is RIULVY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is RIULVY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is RIULVY?

RIULVY is een geneesmiddel dat de werkzame stof **tegomilfumaraat** bevat..

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

RIULVY wordt gebruikt voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (MS) bij patiënten van 13 jaar en ouder.

MS is een langdurige aandoening die het centrale zenuwstelsel (CZS) aantast, waaronder de hersenen en het ruggenmerg. Relapsing-remitting MS wordt gekenmerkt door herhaalde aanvallen (relapses) van zenuwstelselsymptomen. De symptomen verschillen van patiënt tot patiënt, maar bestaan meestal uit loopproblemen, zich onvast op de benen voelen en problemen met zien (bijv. wazig of dubbel zien). Deze symptomen kunnen volledig verdwijnen wanneer de relaps achter de rug is maar sommige problemen kunnen voortduren.

Hoe werkt RIULVY?

RIULVY lijkt ervoor te zorgen dat het afweersysteem van uw lichaam uw hersenen en ruggenmerg niet meer beschadigt. Dit kan wellicht ook helpen om de verslechtering van uw MS in de toekomst te vertragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor tegomilfumaraat, verwante stoffen (fumaraten of fumaarzuuresters genoemd) of een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als er een vermoeden bestaat dat u aan een zeldzame herseninfectie lijdt met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) of als PML bevestigd is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

RIULVY kan uw aantal **witte bloedcellen**, uw **nieren** en uw **lever** aantasten. Voordat u RIULVY gaat innemen, zal uw arts een bloedonderzoek doen om het aantal witte bloedcellen te meten en zal uw arts nagaan of uw nieren en lever goed functioneren. Uw arts zal deze regelmatig testen tijdens de behandeling. Als uw aantal witte bloedcellen tijdens de behandeling afneemt, kan uw arts aanvullend onderzoek overwegen of de behandeling stoppen.

Als u denkt dat uw MS verergert (bijvoorbeeld zwakte of veranderingen in uw gezichtsvermogen) of als u nieuwe verschijnselen opmerkt, praat dan onmiddellijk met uw arts omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een zeldzame herseninfectie met de naam PML. PML is een ernstige aandoening die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Neem contact op met uw arts voordat u RIULVY inneemt als u:

- een ernstige **nieraandoening** heeft
- een ernstige **leveraandoening** heeft
- een aandoening van de **maag** of **darm** heeft
- een ernstige **infectie** (zoals longontsteking) heeft

Gordelroos (herpes zoster) kan voorkomen bij behandeling met RIULVY. In sommige gevallen hebben zich ernstige complicaties voorgedaan. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u vermoedt dat u verschijnselen van gordelroos heeft.

Er is een zeldzame maar ernstige nieraandoening met de naam syndroom van Fanconi gemeld bij een geneesmiddel dat dimethylfumaraat bevat, in combinatie met andere fumaarzuuresters, die zijn gebruikt om psoriasis (een ziekte van de huid) te behandelen. Als u merkt dat u meer plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, uw spieren zwakker lijken, u een bot breekt of u simpelweg pijn heeft, overleg dan zo snel mogelijk met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 13 jaar omdat er geen gegevens beschikbaar zijn voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast RIULVY nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts of apotheker**, met name als u de volgende middelen gebruikt:

- geneesmiddelen die **fumaarzuuresters** (fumaraten) bevatten om psoriasis te behandelen;
- **geneesmiddelen die het immuunsysteem van het lichaam beïnvloeden**, waaronder **chemotherapie**, **immunosuppressiva** of andere **geneesmiddelen die worden gebruikt om MS te behandelen**;
- **geneesmiddelen die inwerken op de nieren**, waaronder een aantal **antibiotica** (gebruikt om infecties te behandelen), **'plastabletten'** (*diuretica*), **bepaalde soorten pijnstillers** (zoals ibuprofen en andere soortgelijke ontstekingsremmers en geneesmiddelen die zonder voorschrift van de arts zijn gekocht) en geneesmiddelen die **lithium** bevatten;
- het gebruik van RIULVY met bepaalde vaccintypes (*levende vaccins*) kan ertoe leiden dat u een infectie krijgt en moet daarom worden vermeden. Uw arts zal u adviseren of andere vaccintypes (*niet-levende vaccins*) kunnen worden toegediend.

Waarop moet u letten met alcohol?

Consumptie van meer dan een geringe hoeveelheid (meer dan 50 ml) sterk-alcoholische dranken (meer dan 30% alcoholvolume) moet worden vermeden binnen een uur na het innemen van RIULVY, omdat alcohol een wisselwerking kan hebben met dit geneesmiddel. Dit kan ontsteking van de maag (*gastritis*) veroorzaken, vooral bij mensen die al gevoelig zijn voor gastritis.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is weinig informatie over de effecten van dit geneesmiddel op het ongeboren kind, als de moeder het middel tijdens de zwangerschap gebruikt. Gebruik het geneesmiddel niet als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft besproken en het duidelijk noodzakelijk is dat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de werkzame stof van RIULVY in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uw arts zal u adviseren of u moet stoppen met borstvoeding of moet stoppen met RIULVY. Dit betekent dat het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor uzelf moet worden afgewogen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

RIULVY heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

RIULVY bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Startdosering:

De aanbevolen startdosering is 174 mg tweemaal daags.

Neem deze startdosering de eerste 7 dagen in en neem daarna de gebruikelijke dosering in.

Normale dosis:

De aanbevolen onderhoudsdosering is 348 mg tweemaal daags.

RIULVY is voor oraal gebruik.

Slik elke capsule heel in met wat water. De capsule mag niet worden gedeeld, geplet, opgelost, opgezogen of gekauwd. Dit kan de bijwerkingen verergeren.

Neem RIULVY met voedsel in. Dit kan helpen om een aantal van de zeer vaak voorkomende bijwerkingen (vermeld in rubriek 4) te verminderen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel capsules heeft ingenomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Het is mogelijk dat u bijwerkingen ondervindt die lijken op de bijwerkingen die zijn beschreven in rubriek 4 hieronder.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

U mag de vergeten dosis innemen als u minstens 4 uur tussen de doses in laat. Anders moet u wachten tot uw volgende geplande dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

PML en lagere lymfocytenaantallen

De frequentie van PML kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

RIULVY kan het aantal lymfocyten (een type witte bloedcel) verlagen. Als u een verminderd aantal witte bloedcellen heeft, kunt u een grotere kans op infectie hebben, waaronder het risico op een zeldzame herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Gevallen van PML kwamen voor na 1 tot 5 jaar behandeling. Daarom moet uw arts uw witte bloedcellen blijven controleren tijdens uw behandeling en moet u letten op mogelijke verschijnselen van PML, zoals hieronder beschreven. Het risico op PML kan hoger zijn als u eerder een geneesmiddel heeft gebruikt dat de werking van het afweersysteem van uw lichaam vermindert.

De symptomen van PML kunnen op die van een MS-relaps lijken. Verschijnselen kunnen omvatten: nieuwe of verergerende zwakte aan één zijde van het lichaam, veranderingen in uw gezichtsvermogen, denkvermogen of geheugen, verwardheid of veranderingen in persoonlijkheid of problemen met spraak en communiceren die langer dan een paar dagen duren.

Daarom is het zeer belangrijk dat u, als u denkt dat uw MS verslechtert of als u nieuwe verschijnselen opvallen gedurende de behandeling, zo snel mogelijk contact opneemt met uw arts. Overleg ook met uw partner of mantelzorgers en informeer hen over uw behandeling. Er kunnen verschijnselen optreden waar u zich niet zelf van bewust bent.

→ **Bel onmiddellijk uw arts als u een of meer van deze symptomen krijgt**

Ernstige allergische reacties

De frequentie van ernstige allergische reacties kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Rood worden van het gezicht of lichaam (*flushing*) is een zeer vaak voorkomende bijwerking. Als rood worden echter gepaard gaat met een rode huiduitslag of netelroos (galbulten) **en** u daarbij ook nog een van de volgende symptomen krijgt:

- opzwellen van het gezicht, de lippen, mond of tong (*angio-oedeem*)
- fluitende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid (*dyspneu, hypoxie*)
- duizeligheid of bewustzijnsverlies (*hypotensie*)

kan het om een ernstige allergische reactie (*anafylaxie*) gaan.

→ **Stop met het innemen van RIULVY en neem onmiddellijk contact op met een arts**

Overige bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- rood worden van het gezicht of een warm, heet, brandend gevoel of jeuk van het lichaam (*flushing*)
- stoelgang met dunne ontlasting (*diarree*)
- misselijk voelen (*misselijkheid*)
- maagpijn of maagkrampen

→ **Het met voedsel innemen van uw geneesmiddel kan helpen om bovenstaande bijwerkingen te**

verminderen.

Stoffen die ketonen worden genoemd, die van nature in het lichaam worden aangemaakt, worden zeer vaak aangetroffen in urineonderzoek tijdens het gebruik van RIULVY.

Praat met uw arts over manieren om met deze bijwerkingen om te gaan. Uw arts kan uw dosis verlagen. Verlaag uw dosis echter alleen als uw arts u dat heeft gezegd.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ontsteking van de bekleding van de darmen (*gastro-enteritis*)
- ziek zijn (*braken*)
- indigestie (*dyspepsie*)
- ontsteking van de bekleding van de maag (*gastritis*)
- maag-darmaandoening
- brandend gevoel
- opvlieger, zich warm voelen
- jeukende huid (*pruritus*)
- huiduitslag
- roze of rode vlekken op de huid (*erytheem*)
- haaruitval (*alopecia*)

Bijwerkingen die in bloed- of urine-onderzoeken te zien kunnen zijn

- laag aantal witte bloedcellen (*lymfopenie, leukopenie*) in het bloed. Minder witte bloedcellen kunnen betekenen dat uw lichaam een infectie minder goed kan bestrijden. Als u een ernstige infectie heeft (zoals longontsteking), moet u dit onmiddellijk met uw arts bespreken
- proteïnen (*albumine*) in de urine
- toename van het aantal leverenzymen (*ALAT, ASAT*) in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reacties (*overgevoeligheid*)
- daling van het aantal bloedplaatjes

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- leverontsteking en stijging in leverenzymgehalten (*ALAT of ASAT in combinatie met bilirubine*)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- gordelroos (herpes zoster) met verschijnselen zoals blaasjes, een brandende, jeukende of pijnlijke huid, meestal aan één kant van het bovenlichaam of het gezicht, en andere verschijnselen zoals koorts en zwakheid in de vroege fases van infectie, gevolgd door gevoelloosheid, jeuk of rode vlekken met ernstige pijn
- loopneus (*rinorroe*)

Kinderen (13 jaar en ouder) en jongeren tot 18 jaar

De hierboven genoemde bijwerkingen gelden ook voor kinderen en adolescenten.

Sommige bijwerkingen werden vaker gemeld bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen, bijv. hoofdpijn, buikpijn of maagkrampen, braken, keelpijn, hoesten en pijnlijke menstruaties.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles of de blisterverpakking en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor HDPE-flessen: Slik de droogmiddelbusjes niet in. De bus(sen) moeten in de fles blijven totdat alle capsules zijn ingenomen.

Voor HDPE-flessen: Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Voor oPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterverpakking: Niet bewaren boven 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tegomilfumaraat.
RIULVY 174 mg: Elke maagsapresistente harde capsule bevat 174 mg tegomilfumaraat.
RIULVY 348 mg: Elke maagsapresistente harde capsule bevat 348 mg tegomilfumaraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose (E461i), croscarmellose natrium (E466) (in wezen 'natriumvrij', zie rubriek 2), talk, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat (E470c), talk, hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), tri-ethylcitraat (E1505), methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), poly(vinylalcohol) (E1203), macrogol, gelatine (E428), titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), geel ijzeroxide (E172), schellak, kaliumhydroxide, propyleenglycol (E1520).

Hoe ziet RIULVY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

HDPE-flessen

RIULVY 174 mg maagsapresistente harde capsules zijn wit ondoorzichtig en lichtblauw ondoorzichtig en bedrukt met '174'. Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 14 maagsapresistente harde capsules met één droogmiddelbusje per fles.

RIULVY 348 mg maagsapresistente harde capsules zijn lichtblauw, ondoorzichtig en bedrukt met '348'. Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 56 of 168 maagsapresistente harde capsules met twee droogmiddelbusjes per fles.

Slik de droogmiddelbus(jes) niet in.

oPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakking

RIULVY 174 mg maagsapresistente harde capsules zijn wit ondoorzichtig en lichtblauw ondoorzichtig en bedrukt met '174'. Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 14 maagsapresistente harde capsules.

RIULVY 348 mg maagsapresistente harde capsules zijn lichtblauw, ondoorzichtig en bedrukt met '348'. Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 56 maagsapresistente harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel:+420 739 232 258

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

(Zweden)

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ierland Ltd.
Tel.: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:

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