

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde
RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 174,2 mg fumaranu tegomilu (174 mg fumaranu tegomilu odpowiada 120 mg fumaranu dimetylu).

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 348,4 mg fumaranu tegomilu (348 mg fumaranu tegomilu odpowiada 240 mg fumaranu dimetylu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

174 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Jasnoniebiesko-białe, twarde kapsułki żelatynowe dojelitowe o rozmiarze „0” i długości około 21 mm, z nadrukiem „174” wykonanym białym tuszem, zawierające jasnożółte minitabletki.

348 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Jasnoniebieskie, twarde kapsułki żelatynowe dojelitowe o rozmiarze „00” i długości około 24 mm, z nadrukiem „348” wykonanym białym tuszem, zawierające jasnożółte minitabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RIULVY jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci 8 w wieku 13 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 174 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 348 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Tymczasowe zmniejszenie dawki do 174 mg dwa razy na dobę może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 348 mg dwa razy na dobę.

Fumaran tegomilu należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie fumaranu tegomilu z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych fumaran tegomilu stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Fumaranu tegomilu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych jest takie samo, jak u dorosłych. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fumaranu tegomilu u dzieci w wieku poniżej 13 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ otoczka dojelitowa minitabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia przewodu pokarmowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podejrzanie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu doustnym fumaran tegomilu i fumaran dimetylu są metabolizowane do fumaranu monometylu (patrz punkt 5.2). Oczekuje się, że ryzyko związane z fumaranem tegomilu będzie podobne do ryzyka zgłaszanego w przypadku fumaranu dimetylu, chociaż nie wszystkie ryzyka wymienione poniżej zaobserwowano konkretnie w przypadku fumaranu tegomilu.

Badania krwi/analizy laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Czynność wątroby

W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 -krotnie przekroczona górna granica normy — GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2 -krotnie przekroczona GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu kilku dni, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Limfocyty

U pacjentów leczonych produktem leczniczym RIULVY może wystąpić limfopenia (patrz punkt 4.8). Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RIULVY musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenie liczby limfocytów.

Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed rozpoczęciem leczenia dokładnie zbadać możliwe przyczyny. Fumaranu tegomilu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Leczenia fumaranem tegomilu nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące należy wykonywać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie liczby limfocytów.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:

- U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią (liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać leczenia.
- U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$, które utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.
- U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej).

Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości (patrz punkt 5.1). Gdy to nastąpi i gdy brak innych metod leczenia, decyzja dotycząca ponownego wdrożenia leczenia fumaranem tegomilu po jego przerwaniu powinna opierać się na ocenie klinicznej.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub

rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu zgłaszano przypadki PML (patrz punkt 4.8). PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.

Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią.

Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:

- czas trwania terapii fumaranem tegomilu. Przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana.
- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej (patrz punkt 4.8) oraz
- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne (patrz poniżej).

Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia, czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie fumaranu tegomilu oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezdolność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy.

PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anty-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV.

Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania fumaranu tegomilu.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu tegomilu w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie fumaranem tegomilu. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem tegomilu.

Przypadki PML zgłaszano u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią.

Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania fumaranu dimetylu wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu.

Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na fumaran tegomilu, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia fumaranem tegomilu oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Ciężkie zaburzenia nerek lub wątroby

Fumaranu tegomilu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zatem należy zachować ostrożność rozważając leczenie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Fumaranu tegomilu nie badano u pacjentów z ciężką, czynną chorobą przewodu pokarmowego. W przypadku takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Nagłe zaczerwienienie skóry

Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez otoczki dojelitowej (patrz punkt 4.5). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego

U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Te działania niepożądane nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu fumaranu dimetylu. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu.

Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie fumaranu tegomilu i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna.

Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne fumaranu tegomilu (patrz punkt 5.1), jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia fumaranem tegomilu, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym fumaran tegomilu należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia fumaranem tegomilu u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie(-a) nie ustąpi(-ą).

Nie obserwowano większej częstości ciężkich infekcji u pacjentów z liczbą limfocytów $< 0,8 \times 10^9/l$ lub $< 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.8). Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML (patrz podpunkt dotyczący PML w punkcie 4.4).

Zakażenie wirusem półpaśca

Odnotowano przypadki półpaśca w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żółdkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem tegomilu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania kompresyjne. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży wydawał się podobny do obserwowanego wcześniej u pacjentów dorosłych, dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Informacje na temat ilościowych różnic w profilu bezpieczeństwa podano w punkcie 4.8.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunosupresyjne i kortykosteroidy

Nie badano stosowania fumaranu tegomilu w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania. W badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym leczenie nawrotowych rzutów choroby krótkimi seriami dożylnych kortykosteroidów nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości infekcji.

Szczepionki

Podczas leczenia fumaranem tegomilu można rozważyć jednoczesne stosowanie szczepionek inaktywowanych zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. W badaniu klinicznym z udziałem ogółem 71 pacjentów z RRMS, u pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 6 miesięcy (n=38) lub niepegylowany interferon przez co najmniej 3 miesiące (n=33) wystąpiła porównywalna odpowiedź immunologiczna (definiowana jako > 2-krotne zwiększenie miana przeciwciał w stosunku do stanu przed podaniem szczepionki) na toksoid tężcowy (antygen przypominający) i skoniugowaną polisacharydową szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C (neoantygen), podczas gdy odpowiedź immunologiczna na różne serotypy nieskoniugowanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (antygen T-niezależny) różniła się w obu grupach. Pozytywną odpowiedź immunologiczną (definiowaną jako ≥ 4 -krotne zwiększenie miana przeciwciał) na trzy szczepionki uzyskano u mniejszej liczby pacjentów w obu grupach. Stwierdzono niewielkie liczbowe różnice w odpowiedzi na toksoid tężcowy i polisacharyd pneumokokowy serotypu 3 na korzyść pacjentów przyjmujących niepegylowany interferon.

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania żywych, atenuowanych szczepionek u pacjentów przyjmujących fumaran tegomilu. Stosowanie żywych szczepionek może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym fumaranem tegomilu, chyba że zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa ryzyko związane ze szczepionką.

Inne pochodne kwasu fumarowego

Podczas leczenia należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (np. fumaranu dimetylu, zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo).

U ludzi fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy zanim przedostanie się do krążenia ogólnego, a jego dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). Badania *in vitro* blokowania i indukcji enzymu CYP, badanie p-glikoproteiny ani też badania wiązania fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu (głównego metabolitu fumaranu tegomilu i fumaranu dimetylu) z białkami, nie wykazały ryzyka interakcji.

Wpływ innych substancji na fumaran dimetylu

W badaniach klinicznych potencjalnych interakcji fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo oraz octanem glatirameru, produktów leczniczych powszechnie stosowanych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie stwierdzono, aby zmieniały one profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu.

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie

prostaglandyna. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg (lub równowartości) kwasu acetylosalicylowego bez otoczki dojelitowej 30 minut przed zastosowaniem fumaranu dimetylu przez, odpowiednio, 4 dni i 4 tygodnie leczenia nie zmieniało farmakokinetycznego profilu fumaranu dimetylu. Należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem kwasem acetylosalicylowym przed podaniem go pacjentom z RRMS, stosującym fumaran tegomilu. Nie badano jednak dłuższego (>4 tygodnie) ciągłego stosowania kwasu acetylosalicylowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Równoczesne leczenie produktami nefrotoksycznymi (takimi jak aminoglikozydy, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i sole litu) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek (takich jak białkomocz, patrz punkt 4.8) u pacjentów leczonych fumaranem tegomilu (patrz punkt 4.4 – Badania krwi/analizy laboratoryjne).

Spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu nie zmieniało ekspozycji na fumaran dimetylu i nie wiązało się z nasileniem działań niepożądanych. Należy unikać spożywania dużych ilości wysokoprocentowych napojów alkoholowych (ponad 30% alkoholu objętościowo) w ciągu godziny od przyjęcia fumaranu dimetylu, ponieważ alkohol może prowadzić do zwiększenia częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

Wpływ fumaranu dimetylu na inne substancje

Chociaż nie badano wpływu fumaranu tegomilu na inne substancje, badania indukcji enzymu CYP *in vitro* nie wykazały interakcji pomiędzy fumaranem dimetylu a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W badaniu *in vivo*, jednoczesne stosowanie fumaranu dimetylu oraz złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (norgestymat i etynyloestradiol) nie prowadziło do istotnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie wydaje się, by fumaran tegomilu wpływał na ich ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z fumaranem dimetylu przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fumaranu tegomilu u kobiet w ciąży. Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania fumaranu dimetylu u kobiet w okresie ciąży (od 300 do 1000 przypadków), pochodzące z rejestru ciąż lub spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. W rejestrze ciąż u kobiet stosujących fumaran dimetylu udokumentowano 289 zebranych prospektywnie przypadków kobiet ze stwierdzeniem rozsianym narażonych na fumaran dimetylu. Mediana czasu trwania ekspozycji na fumaran dimetylu wynosiła 4,6 tygodnia ciąży, przy ograniczonej ekspozycji także po szóstym tygodniu (44 przypadki). Narażenie na fumaran dimetylu w tak wczesnym okresie ciąży nie wskazuje na większe niż w populacji ogólnej ryzyko wad wrodzonych czy działania toksycznego na zarodek lub płód. Ryzyko dłuższego narażenia na fumaran dimetylu lub narażenia w późniejszych stadiach ciąży nie jest znane.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ fumaranu dimetylu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów ostrożności zaleca się unikać stosowania fumaranu tegomilu w okresie ciąży. Fumaran tegomilu można stosować u kobiet w ciąży, wyłącznie gdy jest to wyraźnie konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fumaran tegomilu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie

piersią, czy przerwać podawanie fumaranu tegomilu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fumaranu tegomilu na płodność u ludzi. Dane pochodzące z badań przedklinicznych nie wskazują na to, aby stosowanie fumaranu dimetylu zwiększało ryzyko obniżenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fumaran tegomilu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu doustnym fumaran tegomilu i fumaran dimetylu ulegają szybkiemu metabolizmowi do fumaranu monometylu, zanim dotrą do krążenia ogólnoustrojowego. Po zmetabolizowaniu wykazują podobny profil działań niepożądanych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nagłe zaczerwienienia skóry (35%) oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka (14%), nudności (12%), ból brzucha (10%), bóle w nadbrzuszu (10%)). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania > 1%) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były: zaczerwienienie skóry (3%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4%).

W badaniach klinicznych fazy II i III, kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, fumaran dimetylu otrzymywało łącznie 2513 pacjentów przez maksymalnie 12 lat (łączna ekspozycja równoważna 11 318 pacjentolat). Łącznie 1169 pacjentów było leczonych fumaranem dimetylu przez co najmniej 5 lat, a 426 pacjentów było leczonych fumaranem dimetylu przez co najmniej 10 lat. Obserwacje wynikające z badań bez grupy kontrolnej i z grupą kontrolną są zgodne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	Częstość nieznana
	Półpasiec	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Częstość nieznana
	Duszność	Częstość nieznana
	Hipoksja	Częstość nieznana
	Niedociśnienie tętnicze	Częstość nieznana
	Obrzęk naczyniowo-ruchowy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia skóry	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt nosa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Bóle w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
	Łysienie	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albuminy w moczu	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagłe zaczerwienienie skóry

W badaniach kontrolowanych placebo częstość występowania zaczerwienienia twarzy (34% w porównaniu z 4%) i uderzenia gorąca (7% w porównaniu 2%) była większa u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Objaw ten opisywany jest zwykle jako nagłe zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca, ale może obejmować także inne reakcje (np. uczucie gorąca, zaczerwienienie, świąd i uczucie pieczenia skóry). Zdarzenia te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, w których tak się

stało, nagłe zaczerwienienie skóry może powtarzać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z nagłym zaczerwienieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu nagłego zaczerwienienia skóry. Częstość występowania nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu, które może przejawiać się w postaci uogólnionego rumienia, wysypki i (lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), bóle w nadbrzuszu (10% w porównaniu do 6%), ból brzucha (9% w porównaniu do 4%), wymioty (8% w porównaniu do 5%) oraz niestrawność (5% w porównaniu do 3%)] była większa u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższonymi stężeniami transaminaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż GGN. Zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zwiększone ≥ 3 razy górna granica normy obserwowano odpowiednio u 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. W związku ze zwiększonym stężeniem transaminaz leczenie przerwano w <1% przypadków zarówno u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia aktywności transaminaz ≥ 3 razy GGN z równoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >2 razy GGN.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego fumaran dimetylu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (równoczesne zwiększenie stężenia transaminaz ≥ 3 -krotnie przekroczone GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnie przekroczone GGN) w następstwie podania fumaranu dimetylu, które ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Limfopenia

W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$ stwierdzono u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ wykryto u 1 pacjenta leczonego fumaranem dimetylu i u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów $<0,91 \times 10^9/l$). Łagodną limfopenię (liczby limfocytów od $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $<0,91 \times 10^9/l$) zaobserwowano u 28% pacjentów; umiarkowaną limfopenię (liczby limfocytów od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do

$<0,8 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 11% pacjentów; ciężką limfopenię (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 2% pacjentów. W grupie z ciężką limfopenią większość stwierdzanych wartości liczbowych limfocytów pozostawała $<0,5 \times 10^9/l$ podczas kontynuacji leczenia.

Ponadto, po 48 tygodniach leczenia fumaranem dimetylu w ramach niekontrolowanego, prospektywnego badania porejestacyjnego ($n=185$) u maksymalnie 37% i 6% pacjentów stwierdzono, odpowiednio, umiarkowane (od $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $<0,4 \times 10^9/l$) lub istotne ($<0,2 \times 10^9/l$) zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, przy czym częściej występował spadek limfocytów T CD8+, do poziomu $<0,2 \times 10^9/l$ u maksymalnie 59% pacjentów i do poziomu $<0,1 \times 10^9/l$ u 25% pacjentów. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych pacjentów z liczbą limfocytów poniżej DGN, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do wartości DGN (patrz punkt 5.1).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV) powodującego PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu (patrz punkt 4.4). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. W jednym z badań klinicznych u 1 pacjenta przyjmującego fumaran dimetylu wystąpiła zakończona zgonem PML w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (liczby limfocytów przeważnie $<0,5 \times 10^9/l$ przez 3,5 roku). Po wprowadzeniu do obrotu PML wystąpiła też w przebiegu umiarkowanej i łagodnej limfopenii ($>0,5 \times 10^9/l$ do $<DGN$ według zakresu referencyjnego określonego przez lokalne laboratorium).

U kilku pacjentów z PML, u których oznaczono liczbę podtypów limfocytów T w momencie rozpoznania PML, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów T CD8+ do poziomu $<0,1 \times 10^9/l$, podczas gdy redukcja liczby limfocytów T CD4+ była zróżnicowana (od $<0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) i skorelowana bardziej z ogólnym stopniem nasilenia limfopenii ($<0,5 \times 10^9/l$ do $<DGN$). W efekcie u tych pacjentów występował podwyższony stosunek limfocytów CD4+/CD8+.

Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat.

Zakażenie wirusem półpaśca

W związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas długoterminowego badania uzupełniającego, w którym leczonych było 1736 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, około 5% z nich zgłosiło jedno lub więcej zdarzeń zachorowania na półpaśiec, z których 42% oceniono jako łagodne, 55% jako umiarkowane a 3% jako ciężkie. Czas do wystąpienia objawów od podania pierwszej dawki fumaranu dimetylu wynosił od około 3 miesięcy do 10 lat. U czterech pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia, które ustąpiły. U większości pacjentów, włączając tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była wyższa niż DGN. U większości chorych ze współistniejącymi liczbami limfocytów poniżej wartości DGN limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką. Po wprowadzeniu do obrotu większość przypadków zakażenia półpaścem stanowiły przypadki nieuznane za ciężkie, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ang. absolute lymphocyte count, ALC) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Jednak w momencie zgłaszania u większości pacjentów występowała limfopenia umiarkowana (od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $<0,8 \times 10^9/l$) lub ciężka (od $<0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach kontrolowanych placebo stężenie ciał ketonowych w moczu (1+ lub więcej) było większe u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

Stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D zmniejszały się u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu bardziej niż w grupie placebo (procentowa mediana zmniejszenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 25% do 15%), natomiast stężenia parathormonu (PTH) zwiększały się bardziej u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w porównaniu do placebo (procentowa mediana zwiększenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 29% do 15%). Średnie wartości dla obu parametrów utrzymywały się w granicach normy.

W ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii obserwowano przemijające zwiększenie średniej liczby eozynofiliów.

Dzieci i młodzież

W 96-tygodniowym, otwartym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą fumaran dimetylu, dzieci i młodzież z RRMS (n=7 w wieku od 10 do poniżej 13 lat i n=71 w wieku od 13 do poniżej 18 lat) leczono dawką 120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży wydawał się podobny do obserwowanego wcześniej u pacjentów dorosłych.

Schemat badania klinicznego u dzieci i młodzieży różnił się od badań klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych. Z tego względu nie można wykluczyć, że zastosowanie innego schematu badania klinicznego przyczyniło się do wystąpienia różnic liczbowych w zakresie zdarzeń niepożądanych między populacją dzieci i młodzieży a populacją dorosłych.

Następujące działania niepożądane zgłaszano częściej ($\geq 10\%$) u dzieci i młodzieży niż w populacji dorosłych:

- Ból głowy zgłoszono u 28% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 36% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a.
- Zaburzenia żołądka i jelit zgłoszono u 74% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 31% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich ból brzucha i wymioty najczęściej zgłaszano po zastosowaniu fumaranu dimetylu.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zgłoszono u 32% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 11% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich ból jamy ustnej i gardła oraz kaszel były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania fumaranu dimetylu.
- Bolesne miesiączki zgłoszono u 17% pacjentek leczonych fumaranem dimetylu wobec 7% u pacjentek leczonych interferonem beta-1a.

W niewielkim 24-tygodniowym badaniu otwartym bez grupy kontrolnej z udziałem dzieci i młodzieży z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w wieku od 13 do 17 lat (120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez resztę leczenia; populacja bezpieczeństwa, n=22), a następnie 96-tygodniowe badanie rozszerzone (240 mg dwa razy dziennie; populacja bezpieczna n=20), profil bezpieczeństwa okazał się podobny do tego obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W zgłoszonych przypadkach przedawkowania opisane objawy były zgodne ze znanym profilem działań niepożądanych produktu. Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację fumaranu dimetylu, jak również nie jest znane antidotum. W razie

przedawkowania zaleca się wdrożenie objawowego leczenia wspomagającego, stosownie do wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX10

Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu tegomilu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Fumaran tegomilu działa poprzez główny aktywny metabolit, fumaran monometylu. Badania przedkliniczne wskazują, że w odpowiedzi farmakodynamicznej fumaranu monometylu pośredniczy przede wszystkim aktywacja szlaku transkrypcyjnego czynnika jądrowego (erytroidalnego 2) podobnego do 2 (Nrf2). Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (np. dehydrogenazę NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).

Działanie farmakodynamiczne

Działanie na układ odpornościowy

W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne fumaranu dimetylu. W modelach przedklinicznych fumaran dimetylu i fumaran monometylu, który jest głównym metabolitem fumaranu dimetylu i fumaranu tegomilu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. Co więcej, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą, fumaran dimetylu wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (TH1, TH17) oraz pobudzał produkcję komórek przeciwzapalnych (TH2). Fumaran dimetylu wykazywał działanie terapeutyczne w wielorakich modelach urazów zapalnych i neurozapalnych. W badaniach III fazy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (DEFINE, CONFIRM oraz ENDORSE) po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku przeciętnie o około 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau. W tych badaniach pacjentów, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, gdy liczba limfocytów spadła poniżej dolnej granicy normy (DGN, 910 komórek/mm³), monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do DGN.

Rycina 1 przedstawia odsetek pacjentów, u których oszacowano metodą Kaplana-Meiera osiągnięcie DGN bez przedłużającej się ciężkiej limfopenii. Wartość wyjściową powrotu do normy (ang. recovery baseline, RBL) zdefiniowano jako ostatnią dawkę ALC w trakcie leczenia przed przerwaniem stosowania fumaranu dimetylu. Szacowany odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości DGN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) w tygodniu 12. i 24., z łagodną, umiarkowaną lub ciężką limfopenią w punkcie RBL, przedstawiony jest w Tabeli 1, Tabeli 2 i Tabeli 3, z 95% punktowymi przedziałami ufności. Błąd standardowy estymatora Kaplana-Meiera w odniesieniu do funkcji przeżycia obliczano za pomocą wzoru Greenwooda.

Ryc. 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości ≥ 910 komórek/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) DGN od wartości w punkcie wyjściowym RBL

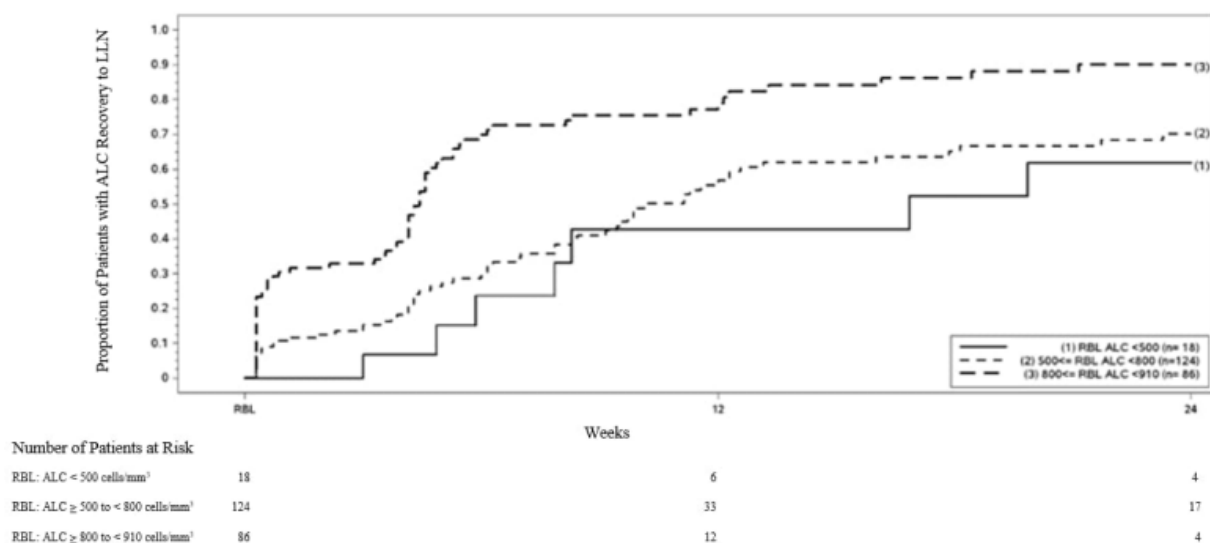


Tabela 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, łagodna limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z łagodną limfopenią ^a	Linia bazowa N=86	Tydzień 12 N=12	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI - przedział ufności)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacjenci z ALC < 910 i ≥ 800 komórek/mm³ w punkcie RBL, -z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 2: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, umiarkowana limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z umiarkowaną limfopenią ^a	Linia bazowa N=124	Tydzień 12 N=33	Tydzień 24 N=17
Odsetek osiągających DGN (95% CI - przedział ufności)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacjenci z ALC < 800 i ≥ 500 komórek/mm³ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 3: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, ciężka limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z ciężką limfopenią ^a	Linia bazowa N=18	Tydzień 12 N=6	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI - przedział ufności)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacjenci z ALC < 500 komórek/mm³ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Fumaran tegomilu i fumaran dimetylu są szybko metabolizowane przez esterazy, zanim dotrą do krążenia ogólnego, tworząc ten sam aktywny metabolit, fumaran monometylu, po podaniu doustnym.

Wykazano porównywalność farmakokinetyczną fumaranu tegomilu z fumaranem dimetylu poprzez analizę ekspozycji na fumaran monometylu (patrz punkt 5.2), w związku z czym oczekuje się, że profile skuteczności będą podobne. Ponadto charakter, schemat i częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w obu kluczowych badaniach biorównoważności były podobne w przypadku fumaranu tegomilu i fumaranu dimetylu.

Badania kliniczne z fumaranem dimetylu

Przeprowadzono dwa dwuletnie randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (DEFINE z udziałem 1234 pacjentów i CONFIRM z udziałem 1417 pacjentów) u pacjentów z RRMS. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Skuteczność (patrz Tabela 4) i bezpieczeństwo wykazano u pacjentów z punktacją w skali EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale, Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej) od 0 do 5 włącznie, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania lub u których badanie mózgu MRI wykonane w ciągu 6 tygodni poprzedzających randomizację, wykazało co najmniej jedną zmianę Gd+ (po wzmocnieniu gadolinem). Badanie CONFIRM prowadzono metodą podwójnie ślepej próby (tj. badacz/lekarz oceniający odpowiedź na badany lek też nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, octanu glatirameru.

W badaniu DEFINE mediana cech wyjściowych pacjentów przedstawiała się następująco: wiek 39 lat, czas trwania choroby 7,0 lat, wynik w skali EDSS 2,0. Ponadto 16% pacjentów uzyskało wynik w skali EDSS > 3,5, 28% miało ≥ 2 nawroty w poprzednim roku, a 42% pacjentów wcześniej otrzymywało inne zatwierdzone metody leczenia SM. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 36% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,4).

W badaniu CONFIRM mediana cech wyjściowych pacjentów przedstawiała się następująco: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,0 lat, wynik w skali EDSS 2,5. Ponadto, u 17% wynik w skali EDSS wynosił >3,5, u 32% wystąpiły ≥ 2 nawroty w poprzednim roku, a 30% pacjentów wcześniej otrzymywało inne zatwierdzone metody leczenia SM. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 45% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 2,4).

W porównaniu do placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu uzyskano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną redukcję względem: pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu DEFINE, czyli odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu CONFIRM, czyli rocznego wskaźnika rzutów (nawrotów) (ang. annualized relapse rate, ARR) po 2 latach.

W badaniu CONFIRM wskaźnik ARR dla octanu glatirameru i placebo wynosił odpowiednio 0,286 i 0,401, co odpowiada redukcji o 29%. ($p=0,013$), co jest zgodne z zatwierdzoną informacją o przepisywaniu leku.

Tabela 4: Punkty końcowe kliniczne i MRI w badaniach DEFINE i CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM)		
	Placebo	fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	Octan glatirameru
Kliniczne punkty końcowe^a					
Liczba pacjentów	408	410	363	359	350
Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Współczynnik wskaźnika (95% CI - przedział ufności)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)

Odsetek nawrotów	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Współczynnik ryzyka (95% CI-przedział ufności)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Odsetek osób z 12-tygodniowym potwierdzonym postępem niepełnosprawności	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Współczynnik ryzyka (95% CI-przedział ufności)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Współczynnik ryzyka (95% CI-przedział ufności)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Punkty końcowe MRI^b					
Liczba pacjentów	165	152	144	147	161
Średnia (mediana) liczba nowych lub na nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Średnia częstość zmian (95 % CI - przedział ufności)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Średnia (mediana) liczba uszkodzeń Gd po 2 latach	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Iloraz szans (95% CI - przedział ufności)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Średnia (mediana) liczba w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Średnia częstość zmian (95 % CI - przedział ufności)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT

^b Do celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI

* P-wartość <0,05; ** P-wartość <0,01; *** P-wartość <0,0001; # statystycznie nieistotna

Do otwartego niekontrolowanego 8-letniego badania kontynuacyjnego (ENDORSE) włączono 1736 kwalifikujących się pacjentów z RRMS, którzy uczestniczyli w badaniach głównych (DEFINE i CONFIRM). Pierwszorzędowym celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS. Spośród 1736 pacjentów około połowa (909, 52%) była leczona przez 6 lat lub dłużej. We wszystkich 3 badaniach 501 pacjentów było stale leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, a 249 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo w badaniach DEFINE i CONFIRM, otrzymywało 240 mg dwa razy na dobę w badaniu ENDORSE. Pacjenci, którzy otrzymywali stałe leczenie dwa razy na dobę byli leczeni maksymalnie 12 lat.

Podczas badania ENDORSE ponad połowa wszystkich pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie miała nawrotu choroby. W przypadku pacjentów stale leczonych dwa razy na dobę we wszystkich trzech badaniach, skorygowany wskaźnik ARR wynosił 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) w badaniach DEFINE i CONFIRM oraz 0,141 (95% CI - przedział ufności: 0,119; 0,167) w badaniu ENDORSE. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych placebo skorygowany wskaźnik ARR zmniejszył się z 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) w badaniach DEFINE i CONFIRM do 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) w badaniu ENDORSE.

W badaniu ENDORSE większość pacjentów (>75%) nie miała potwierdzonej progresji niepełnosprawności (mierzonej jako progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 6 miesięcy). Połączone wyniki z trzech badań wykazały, że u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu odsetek

przypadków potwierdzonej progresji niepełnosprawności był stały i niski, z niewielkim wzrostem średnich wyników w skali EDSS w całej populacji badania ENDORSE. Wyniki badania MRI (do 6 lat, obejmujące 752 pacjentów, którzy zostali wcześniej, w ramach badań DEFINE i CONFIRM, uwzględnieni w kohorcie, w której wykonywano badanie MRI) wykazały, że większość pacjentów (około 90%) nie miała zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu. W ciągu 6 lat roczna skorygowana średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych i nowych zmian w obrazach T1-zależnych utrzymywała się na niskim poziomie.

Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą

W badaniach DEFINE i CONFIRM w podgrupie pacjentów z silnie aktywną chorobą obserwowano utrzymujące się działanie terapeutyczne wobec nawrotów, natomiast nie określono dokładnie skuteczności działania pod względem czasu do utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności ruchowej. Na potrzeby schematu badań, silnie aktywną chorobę zdefiniowano jak następuje:

- pacjenci z 2 lub więcej rzutami w ciągu jednego roku oraz z jedną lub więcej zmianami w obrazach mózgu po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w badaniu MRI (n=42 w badaniu DEFINE; n=51 w badaniu CONFIRM) lub
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie (co najmniej rok leczenia) beta-interferonem; z co najmniej 1 rzutem w ciągu poprzedniego roku w trakcie leczenia, oraz z co najmniej 9 zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI mózgowia i co najmniej 1 zmianą Gd+, lub pacjenci z niezmienną lub większą częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu do wcześniejszych 2 lat (n=177 w badaniu DEFINE; n=141 w badaniu CONFIRM).

Dzieci i młodzież

Skuteczność fumaranu tegomilu u dzieci i młodzieży nie została potwierdzona. Jednakże, ponieważ wykazano biorównoważność fumaranu tegomilu i fumaranu dimetylu u osób dorosłych, przewiduje się, na podstawie tych wyników, że dawki równoważne molowo fumaranu tegomilu spowodują podobne poziomy narażenia na fumaran monometylu u dzieci w wieku od 13 do 17 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, jakie obserwowano w tej populacji w przypadku fumaranu dimetylu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fumaranu dimetylu u dzieci i młodzieży z RRMS oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu prowadzonym z czynnym lekiem kontrolnym (interferon beta-1a) w grupach równoległych z udziałem pacjentów z RRMS w wieku od 10 do poniżej 18 lat. Stu pięćdziesięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej fumaran dimetylu (240 mg dwa razy na dobę doustnie) lub do grupy stosującej interferon beta-1a (30 µg domięśniowo raz w tygodniu) przez 96 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów wolnych od nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na skanach MRI mózgu w 96. tygodniu. Głównym drugorzędowym punktem końcowym była liczba nowych lub nowo powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na skanach MRI mózgu w 96. tygodniu. Przedstawiono statystyki opisowe, ponieważ nie zaplanowano wstępnie hipotezy potwierdzającej dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Odsetek pacjentów w populacji ITT bez nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w skanach MRI w 96 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej wynosił 12,8% w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z 2,8% w grupie interferonu beta-1a. Średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w 96. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, skorygowana o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych i wiek (populacja ITT z wykluczeniem pacjentów bez pomiarów MRI) wyniosła 12,4 dla fumaranu dimetylu i 32,6 dla interferonu beta-1a.

Prawdopodobieństwo klinicznego nawrotu wyniosło 34% w grupie fumaranu dimetylu i 48% w grupie interferonu beta-1a na koniec 96-tygodniowego okresu otwartego badania.

Profil bezpieczeństwa w zakresie oceny jakościowej u dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do poniżej 18 lat) otrzymujących fumaran dimetylu był zgodny z wcześniej obserwowanym u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania kliniczne z fumaranem tegomilu

Program badań klinicznych nad twardymi kapsułkami fumaranu tegomilu obejmuje cztery badania farmakokinetyczne przeprowadzone na zdrowych osobach dorosłych.

Badanie wstępne pozwoliło na scharakteryzowanie bezpiecznego zakresu dawek fumaranu tegomilu, opisanie metabolizmu człowieka i wybór ostatecznej postaci farmaceutycznej do późniejszych kluczowych badań biorównoważności.

Trzy kluczowe badania biorównoważności przeprowadzono w różnych warunkach żywieniowych. Wszystkie trzy badania miały podobną konstrukcję i zostały przeprowadzone na podobnych populacjach zdrowych osób płci męskiej i żeńskiej.

Podawany doustnie fumaran dimetylu podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest przekształcany do metabolitu pierwotnego, fumaranu monometylu, który jest również czynny. Po podaniu doustnym fumaran tegomilu nie jest wykrywalny w osoczu. W związku z tym wszystkie oceny biorównoważności fumaranu tegomilu przeprowadzono z użyciem stężeń fumaranu monometylu w osoczu.

Ocena farmakokinetyczna miała na celu ocenę ekspozycji na fumaran monometylu po doustnym podaniu 348 mg fumaranu tegomilu i 240 mg fumaranu dimetylu. Badania biorównoważności fumaranu tegomilu przeprowadzono w warunkach na czczo, przy diecie niskotłuszczowej i niskokalorycznej (co odpowiada spożyciu lekkiego posiłku lub przekąski) oraz przy diecie wysokotłuszczowej i wysokokalorycznej. Oczekuje się, że fumaran tegomilu będzie miał podobny profil ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa jak fumaran dimetylu.

Wchłanianie

Ponieważ kapsułki dojelitowe twarde RIULVY zawierają minitabletki powlekane dojelitową otoczką ochronną, wchłanianie rozpoczyna się dopiero, gdy opuszczą one żołądek (zwykle po upływie niecałej godziny). Mediana T_{max} fumaranu monometylu po podaniu twardych kapsułek fumaranu tegomilu wynosi 2,0 godziny (zakres od 0,75 do 5,0 godzin), gdy fumaran tegomilu jest podawany na czczo, i 4,67 godziny (zakres od 0,67 do 9,0 godzin), gdy fumaran tegomilu jest podawany po posiłku. Po podaniu pojedynczej dawki 348 mg na czczo lub po posiłku średnie maksymalne stężenie fumaranu monometylu (C_{max}) wynosiło 2846,12 ng/ml i 1443,49 ng/ml, odpowiednio. Całkowity zakres ekspozycji na fumaran monometylu (tj. AUC_{0-inf}) w warunkach na czczo lub po posiłku wynosił 3693,05 ng/ml*h oraz 3086,56 ng/ml*h u zdrowych osób. Łącznie C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (174,2 mg do 348,4 mg fumaranu tegomilu w pojedynczych dawkach).

Fumaran tegomilu powinno się przyjmować z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję odnośnie działań niepożądanych, takich jak nagle zaczerwienienie skóry i dolegliwości żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji fumaranu monometylu po doustnym podaniu 240 mg fumaranu dimetylu waha się pomiędzy 60 l a 90 l. U ludzi wiązanie fumaranu monometylu z białkami osocza wynosiło mniej niż 25% i nie było zależne od stężenia.

Metabolizm

W organizmie ludzkim fumaran tegomilu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia ogólnego. Metabolizm poprzez esterazy fumaranu tegomilu prowadzi do powstania fumaranu monometylu, aktywnego metabolitu i glikolu tetraetylenowego, jako głównego nieaktywnego metabolitu. Średnia ekspozycja na glikol tetraetylenowy (TTEG; mierzona jako AUC_{0-t}) nieznacznie przekracza średnią ekspozycję na fumaran monometylu o około 22%. U ludzi stwierdzono, że monometylo-fumarylo-tetraetylenoglikolowy ester kwasu fumarowego (FA-TTEG-MMF) i fumarylo-tetraetylenoglikol (FA-TTEG) są przejściowymi metabolitami drugorzędnymi w osoczu w stężeniach rzędu ng/ml. Dane *in vitro* z wykorzystaniem frakcji S9 wątroby ludzkiej wskazują na szybki metabolizm odpowiednio do kwasu fumarowego, glikolu tetraetylenowego i fumaranu monometylu.

Dalszy metabolizm fumaranu monometylu odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). Metabolitami fumaranu monometylu w osoczu są kwas fumarowy, kwas cytrynowy oraz glukoza.

Eliminacja

Fumaran monometylu jest eliminowany głównie w postaci dwutlenku węgla wraz z wydychanym powietrzem, a w moczu stwierdza się jedynie śladowe jego ilości. Okres półtrwania fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu.

Po podawaniu wielokrotnych dawek fumaranu tegomilu w ramach schematu dawkowania nie następuje akumulacja fumaranu tegomilu ani też fumaranu monometylu.

Glikol tetraetylenowy (TTEG) jest eliminowany z osocza ze średnim $\pm$ SD (odchylenie standardowe) okresem półtrwania wynoszącym $1,18 \pm 0,12$ godziny. Glikol tetraetylenowy jest wydalany głównie z moczem.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran monometylu wzrasta w sposób mniej więcej proporcjonalny do dawki w przypadku pojedynczych dawek fumaranu tegomilu w badanym zakresie dawek od 174,2 mg do 348,4 mg, co odpowiada zakresowi dawek fumaranu dimetylu od 120 mg do 240 mg.

W przypadku doustnych postaci fumaranu dimetylu wykazano liniowość dawki – ekspozycja na fumaran monometylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, w badanym zakresie dawek od 49 mg do 980 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu o wyniki analizy wariancji (ANOVA) masa ciała jest główną zmienną wpływającą na ekspozycję (wyrażoną w C_{max} i AUC) u pacjentów z RRMS, ale czynnik ten nie wpływał na oceniane w badaniach klinicznych miary bezpieczeństwa i skuteczności.

Płeć i wiek nie wpływały w klinicznie istotnym stopniu na farmakokinetykę fumaranu monometylu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie badano profilu farmakokinetycznego fumaranu monometylu po podaniu fumaranu tegomilu. Profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ($n=21$) z RRMS. Farmakokinetyka fumaranu dimetylu w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC 0-12h: $3,62 \pm 1,16$ h*mg/l, co odpowiada całkowitemu dziennemu AUC równemu $7,24$ h*mg/l).

Ponieważ wykazano biorównoważność fumaranu tegomilu i fumaranu dimetylu u osób dorosłych, przewiduje się, na podstawie tych wyników, że dawki równoważne molowo fumaranu tegomilu spowodują podobne poziomy ekspozycji na fumaran monometylu u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, jakie obserwowano w tej populacji pacjentów po podaniu fumaranu dimetylu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran tegomilu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenеза

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności fumaranu tegomilu.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków) były dla fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu ujemne. Wyniki testu mikrojąderkowego *in vivo* u szczurów były dla fumaranu dimetylu ujemne.

Metabolit ludzki FA-TTEG-MMF dał wynik ujemny w badaniu AMES oraz w połączonym teście mikrojąderkowym i kometowym u szczurów.

Opublikowane dane dotyczące ludzkiego metabolitu TTEG uznano za negatywne w szeregu badań mutagenności *in vitro* i badaniach cytogenetycznych. Ponadto dwa testy mikrojąderkowe przeprowadzone na myszach (ip.) i szczurach (po.) wykazały wyniki ujemne do 5 g/kg.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością fumaranu tegomilu.

Badania rakotwórczości fumaranu dimetylu prowadzono na myszach i szczurach przez okres do dwóch lat. Fumaran dimetylu podawano myszom w doustnych dawkach 25, 75, 200 i 400 mg/kg mc./dobę oraz szczurom w dawkach 25, 50, 100 i 150 mg/kg mc./dobę.

U myszy częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększała się po dawce 75 mg/kg mc./dobę, przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej zalecanej dawce u ludzi. U szczurów częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek i gruczolaków jąder z komórek Leydiga zwiększała się po dawce 100 mg/kg mc./dobę – ekspozycji około 2 razy większej niż po zalecanej dawce u ludzi. Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Częstość występowania brodawczaka płaskonabłonkowego i raka w przedżołądku (bezgruczołowej części żołądka) zwiększała się u myszy po ekspozycji odpowiadającej dawce zalecanej dla ludzi, a u szczurów po ekspozycji poniżej dawki zalecanej u ludzi (w oparciu o AUC). U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości TTEG. Opublikowany przegląd literatury na temat glikoli etylenowych o małej masie cząsteczkowej wykazał, że ryzyko rakotwórczości TTEG jest niskie, na podstawie braku nowotworów i tworzenia się guzów w przewlekłych badaniach na gryzoniach, w których stosowano odpowiednio glikol etylenowy i glikol dietylenowy.

Toksykologia

W 90-dniowym badaniu toksykologicznym porównawczym na szczurach, którym podawano fumaran tegomilu i fumaran dimetylu, stwierdzono zmiany w żołądku (ogniskowe/wielochłonne zgrubienie; hiperplazję nabłonka niegruczołowego), w nerkach (bazofilia/wakuolizację kanalików) i trzustce (apoptoza komórek zrazikowych) u zwierząt leczonych fumaranem tegomilu i fumaranem dimetylu z podobną częstością i nasileniem. Wszystkie objawy związane z fumaranem tegomilu były odwracalne po upływie 28-dniowego okresu rekonwalescencji, z wyjątkiem minimalnego nasilenia apoptozy komórek zrazikowych trzustki u samic z grup fumaranu tegomilu i fumaranu dimetylu. Częstość występowania apoptozy komórek zrazikowych trzustki pod koniec okresu rekonwalescencji była niższa u zwierząt leczonych fumaranem tegomilu.

Trwające 28 dni badanie toksykologiczne z podaniem dożylnym ludzkich metabolitów FA-TTEG-MMF i FA-TTEG nie wykazało żadnych działań niepożądanych przy ekspozycji odpowiadającej 8–9,7-krotności C_{max} przy MRHD (ang. Maximum Recommended Human Dose, maksymalna zalecana dawka u ludzi) fumaranu tegomilu.

Badania na gryzoniach, królikach i małpach prowadzono z zastosowaniem fumaranu dimetylu w postaci zawiesiny (fumaran dimetylu w 0,8% roztworze hydroksypropylometylocelulozy) podawanej drogą doustną przez zgłębnik. Badanie przewlekłej toksyczności u psów prowadzono z zastosowaniem podawanego doustnie fumaranu dimetylu w postaci kapsułki.

Zmiany w nerkach obserwowano po wielokrotnym doustnym podawaniu fumaranu dimetylu u myszy, szczurów, psów i małp. Regenerację nabłonka kanalików nerkowych, sugerującą uszkodzenie, obserwowano u wszystkich gatunków. Rozrost kanalików nerkowych obserwowano u szczurów, którym produkt ten podawano przez całe życie (badanie dwuletnie). U psów, które przez 11 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, wyliczona graniczna dawka, przy której stwierdzano zanik kory, była trzykrotnie większa niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). U małp, które przez 12 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, zaobserwowano martwicę pojedynczych komórek po dawkach dwukrotnie większych niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Włóknienie śródmiąższowe i zanik kory obserwowano po dawce sześciokrotnie większej niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

W jądrach szczurów i psów obserwowano zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego. Efekty te obserwowano u szczurów po podaniu dawek podobnych do dawki zalecanej, a u psów po podaniu dawek trzykrotnie wyższych od dawki zalecanej (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Zmiany zaobserwowane w przedżołądku myszy i szczurów w ramach badań trwających przez 3 miesiące i dłuższych obejmowały rozrost komórek płaskonabłonkowych (hiperplazję) i znaczne zgrubienie warstwy rogowej (hiperkeratozę); stany zapalne oraz występowanie brodawczaka płaskonabłonkowego i raka. U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej fumaranu tegomilu. Doustne podawanie fumaranu dimetylu samcom szczura w dawkach 75, 250 i 375 mg/kg mc./dobę przed parzeniem i w okresie parzenia nie miało wpływu na płodność samców, aż do najwyższej badanej dawki (co najmniej dwukrotnie większej od dawki zalecanej na podstawie AUC). Doustne podawanie fumaranu dimetylu samicom szczurów w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg mc./dobę przed i w trakcie krycia, i kontynuowane do 7. dnia ciąży, indukowały zmniejszenie liczby stadiów rujowych na 14 dni i zwiększały liczbę zwierząt z przedłużonym okresem międzyrujowym przy najwyższej badanej dawce (11-krotność zalecanej dawki na podstawie AUC).

Zmiany te nie miały negatywnego wpływu na płodność ani na liczbę żywych płodów.

Wykazano, że fumaran dimetylu przenika przez błonę łożyska do krwi płodu u szczurów i królików, przy czym stosunek stężeń w osoczu płodu do stężeń w osoczu matki wynosił odpowiednio 0,48-0,64 i 0,1. Nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych u szczurów i królików po podaniu jakiejkolwiek

dawki fumaranu dimetylu. Podawanie fumaranu dimetylu w doustnych dawkach 25, 100 i 250 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wywoływało działania niepożądane u samic po dawkach czterokrotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC oraz prowadziło do niskiej masy ciała płodów oraz opóźnienia kostnienia (w obrębie kości śródstopia i paliczków kończyn tylnych) po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Niższą masę ciała płodów i opóźnienie kostnienia uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę (zmniejszenie masy ciała i ilości przyjmowanego pokarmu).

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 75 i 150 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy nie wpływało w żaden sposób na rozwój zarodka i płodu, natomiast prowadziło do zmniejszenia masy ciała u matek po dawkach 7-krotnie wyższych od dawki zalecanej i do większej liczby poronień po dawkach 16-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC.

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg mc./dobę samicom szczura w trakcie ciąży i laktacji prowadziło do obniżenia masy ciała u potomstwa w pokoleniu F1 oraz opóźnienia dojrzałości płciowej u samców pokolenia F1 po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Nie wykazano wpływu na płodność potomstwa w pokoleniu F1. Niższą masę ciała potomstwa uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę.

Toksyczność u młodych zwierząt

Nie przeprowadzono badań toksyczności fumaranu tegomilu u młodych zwierząt.

Dwa badania toksyczności u młodych szczurów, którym codziennie podawano doustnie fumaran dimetylu od 28. do 90-93. dnia po urodzeniu (co u ludzi odpowiada wiekowi około 3 lat i powyżej) wykazały podobną toksyczność wobec narządu docelowego (w nerkach i przedłożadku), jak u dorosłych zwierząt. W pierwszym badaniu fumaran dimetylu nie wpływał na rozwój, efekty neurobehawioralne ani płodność samców i samic aż do najwyższej dawki 140 mg/kg mc./dobę (około 4,6-krotność zalecanej dawki u ludzi na podstawie ograniczonych danych dotyczących AUC u dzieci i młodzieży). Podobnie w drugim badaniu u młodych samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na narządy rozrodcze i narządy dodatkowe samców aż do najwyższej dawki fumaranu dimetylu wynoszącej 375 mg/kg mc./dobę (około 15-krotność przypuszczalnej wartości AUC przy zalecanej dawce dla dzieci i młodzieży). Zaobserwowano jednak zmniejszoną zawartość minerałów i gęstość kości w kości udowej i kręgach lędźwiowych u młodych samców szczurów. Zmiany w densytometrii kości obserwowano również u młodych szczurów po doustnym podaniu fumaranu diroksymelu, innego estru kwasu fumarowego, który *in vivo* jest metabolizowany do tego samego aktywnego metabolitu fumaranu monometylu. Wartość NOAEL dla zmian densytometrycznych u młodych szczurów wynosi około 1,5-krotności przypuszczalnej wartości AUC przy zalecanej dawce pediatrycznej. Możliwy jest związek efektów kostnych z niższą masą ciała, ale nie można wykluczyć działania bezpośredniego. Wyniki wpływu na kości mają ograniczone znaczenie u pacjentów dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży znaczenie tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (minitabletki dojelitowe)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Kroskarmeloza sodowa (E466)
Talk
Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu
Stearynian magnezu (E470b)
Hypromeloza (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Dwutlenek tytanu (E171)
Cytrynian trietylu (E1505)

Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1) dyspersja 30%
Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol
Tlenek żelaza, żółty (E172)

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E428)
Dwutlenek tytanu (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)

Nadruk kapsułki (biały tusz)

Szelak
Wodorotlenek potasu
Dwutlenek tytanu (E171)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelki HDPE

30 miesięcy

Blistry z folii oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki HDPE

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Blistry z folii oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE

Butelki z zakrętkami z polipropylenu zabezpieczonymi przed otwarciem przez dzieci i pojemnikiem ze środkiem pochłaniającym wilgoć (jeden pojemnik na 174 mg i dwa pojemniki na 348 mg).

Kapsułki dojelitowe 174 mg: butelka zawierająca 14 twardych kapsułek dojelitowych

Kapsułki dojelitowe 348 mg: butelki po 56 lub 168 (3x56) twardych kapsułek dojelitowych

Nie połykać pojemnika(-ów) ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Blistry z folii oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Kapsułki dojelitowe 174 mg: opakowania zawierające 14 twardych kapsułek dojelitowych.
Kapsułki dojelitowe 348 mg: opakowania zawierające 56 twardych kapsułek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon Street, Strefa Przemysłowa Ergates
2643 Ergates Nikozja
Cypr

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Aleja De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY - BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 174,2 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda
14 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać pojemnika ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Pojemnik powinien pozostać w butelce do momentu podania wszystkich kapsułek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1947/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RIULVY 174 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA - BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 174,2 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda
14 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać pojemnika ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Pojemnik powinien pozostać w butelce do momentu podania wszystkich kapsułek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1947/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY - BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde

fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 174,2 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda

14 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1947/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

RIULVY 174 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY / BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 348,4 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda
56 kapsułek dojelitowych, twardych
168 kapsułek dojelitowych, twardych (3 butelki po 56 kapsułek)

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać pojemnika ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Pojemnik powinien pozostać w butelce do momentu podania wszystkich kapsułek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

RIULVY 348 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA - BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 348,4 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda
56 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać pochłaniacza wilgoci. Pojemniki powinny pozostać w butelce do momentu podania wszystkich kapsułek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY - BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde

fumaran tegomilu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 348,4 mg fumaranu tegomilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka dojelitowa, twarda

56 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1947/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

RIULVY 348 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde
RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde
fumaran tegomilu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek RIULVY i w jakim celu się go stosuje?
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RIULVY
3. Jak stosować lek RIULVY?
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać RIULVY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RIULVY i w jakim celu się go stosuje?

Co to jest lek RIULVY?

RIULVY jest lekiem zawierającym fumaran tegomilu.

W jakim celu stosuje się lek RIULVY?

Lek RIULVY jest stosowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (SM) u pacjentów w wieku 13 lat i starszych.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą, która uszkadza ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym mózg i rdzeń kręgowy. Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego charakteryzuje się powtarzającym się, okresowym nasileniem objawów ze strony układu nerwowego (zwanym rzutami). Objawy różnią się u poszczególnych osób, ale z reguły obejmują zaburzenia chodu i równowagi oraz osłabienie wzroku (np. niewyraźne lub podwójne widzenie). Objawy te mogą całkowicie ustąpić po rzucie choroby, ale niektóre problemy mogą pozostać.

Jak działa lek RIULVY?

Działanie leku RIULVY polega na powstrzymaniu układu odpornościowego organizmu przed uszkodzeniem mózgu i rdzenia kręgowego. Może to również pomóc opóźnić pogorszenie się SM w przyszłości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RIULVY

Kiedy nie należy stosować leku RIULVY:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fumaran tegomilu, substancje pochodne (zwane **fumaranami lub estrami kwasu fumarowego**) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta podejrzewa się lub zostanie potwierdzone wystąpienie rzadkiego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek RIULVY może niekorzystnie wpływać na liczbę **białych krwinek** oraz czynność **nerek i wątroby**. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem RIULVY lekarz zbada poziom białych krwinek u pacjenta oraz sprawdzi, czy nerki i wątroba funkcjonują prawidłowo. Badania te lekarz będzie przeprowadzał okresowo w trakcie leczenia. Jeżeli w trakcie leczenia liczba białych krwinek u pacjenta się zmniejszy, lekarz może rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań lub przerwanie leczenia.

Jeżeli stwardnienie rozsiane się nasili (np. u pacjenta wystąpi osłabienie lub zaburzenia widzenia) lub pojawią się nowe objawy, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy rzadko występującego zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML to poważna choroba, która może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku RIULVY **należy zwrócić się do lekarza**, jeżeli u pacjenta występuje:

- ciężka choroba **nerek**
- ciężka choroba **wątroby**
- choroba **żołądka** lub **jelit**
- ciężkie **zakażenie** (np. zapalenie płuc)

Podczas leczenia lekiem RIULVY może wystąpić półpasiec. W niektórych przypadkach wystąpiły ciężkie powikłania. W razie podejrzenia u pacjenta jakichkolwiek objawów półpaśca **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza**.

Podczas stosowania leku zawierającego fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego używanymi w leczeniu łuszczycy (choroby skóry) zgłaszano rzadkie, ale ciężkie zaburzenie nerek zwane zespołem Fanconiego. Jeśli pacjent zauważy, że oddaje więcej moczu, czuje pragnienie i pije więcej niż zwykle, jego mięśnie wydają się słabsze, dojdzie do złamania kości lub po prostu czuje ból, należy możliwie jak najszybciej zgłosić się do lekarza w celu dalszego zbadania tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 13 lat, ponieważ dane dotyczące tej grupy wiekowej nie są dostępne.

Lek RIULVY a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności o:

- lekach zawierających **estry kwasu fumarowego** (fumarany) stosowanych w leczeniu łuszczycy;
- **lekach wpływających na układ odpornościowy**, w tym **chemioterapeutykach**, **lekach immunosupresyjnych** lub innych **lekach stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego**;
- **lekach mających wpływ na nerki**, **łącznie** z niektórymi **antybiotykami** (stosowanymi w leczeniu zakażeń), **lekach moczopędnych** (diuretyki), **pewnego rodzaju lekach przeciwbólowych** (takich jak ibuprofen i podobne leki przeciwzapalne oraz leki kupowane bez recepty) oraz lekach zawierających **lit**.
- stosowanie niektórych szczepionek (*szczepionek żywych*) w okresie leczenia lekiem RIULVY a inne leki może spowodować rozwój zakażenia, dlatego należy tego unikać. Lekarz doradzi, czy należy podać szczepionki innego rodzaju (*szczepionki inaktywowane*).

Stosowanie leku RIULVY z alkoholem

Należy unikać spożywania większej niż niewielka ilość (ponad 50 ml) mocnych napojów alkoholowych (powyżej 30% objętości alkoholu, np. wysokoprocentowe napoje alkoholowe) w ciągu godziny od przyjęcia leku RIULVY, ponieważ alkohol może wchodzić w interakcje z lekiem. Może to spowodować zapalenie żołądka (*nieżyt żołądka*), zwłaszcza u osób podatnych na zapalenie

żołądka.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Informacje na temat wpływu tego leku na nienarodzone dziecko w przypadku stosowania w czasie ciąży są ograniczone. Leku RIULVY nie należy przyjmować podczas ciąży, chyba że pacjentka omówiła to z lekarzem, a stosowanie leku jest konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku RIULVY przenika do mleka matki. Lekarz doradzi pacjentce, czy powinna przerwać karmienie piersią czy przyjmowanie leku RIULVY. Decyzja zostanie podjęta w oparciu o ocenę korzyści dla dziecka płynących z karmienia piersią w porównaniu do korzyści dla pacjentki wynikających z leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie należy się spodziewać, aby lek RIULVY wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek RIULVY zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek RIULVY?

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka początkowa:

Zalecana dawka początkowa wynosi 174 mg dwa razy na dobę.

Taką dawkę początkową należy przyjmować przez pierwsze 7 dni, a następnie stosować lek w zwykłej dawce podtrzymującej.

Dawka podtrzymująca:

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 348 mg dwa razy na dobę.

Lek RIULVY należy przyjmować doustnie.

Każdą kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Kapsułki nie należy dzielić, kruszyć, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, gdyż może to nasilać niektóre działania niepożądane.

Lek RIULVY należy przyjmować z posiłkiem – pomoże to złagodzić bardzo często występujące działania niepożądane (wymienione w punkcie 4)

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku RIULVY

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby kapsułek należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą wystąpić działania niepożądane podobne do opisanych poniżej, w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku RIULVY

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pominiętą dawkę można przyjąć później, pod warunkiem zachowania 4-godzinnego odstępu przed następną dawką. W przeciwnym wypadku należy poczekać do czasu przyjęcia kolejnej planowanej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić

się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

PML i obniżona liczba limfocytów

Częstość występowania PML nie może być określona na podstawie dostępnych danych (częstość nieznana).

Lek RIULVY może obniżać liczbę limfocytów, które są rodzajem białych krwinek. Mała liczba białych krwinek może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym rzadko występującego zakażenia mózgu, zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. PML stwierdzano po upływie od 1. roku do 5. lat terapii, dlatego lekarz powinien monitorować poziom białych krwinek u pacjenta przez cały czas trwania leczenia, a pacjent powinien zwracać uwagę na objawy opisane poniżej, które mogą wskazywać na PML. Ryzyko wystąpienia PML może być większe, jeżeli pacjent przyjmował wcześniej leki zaburzające funkcjonowanie układu odpornościowego.

Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Należą do nich pojawiające się osłabienie lub jego nasilenie się po jednej stronie ciała, zaburzenia koordynacji ruchów, zaburzenia widzenia, toku myślenia lub pamięci, splątanie (dezorientacja) lub zmiany osobowości, zaburzenia mowy i trudności komunikacyjne trwające dłużej niż kilka dni. Z tego względu, jeśli pacjent w trakcie przyjmowania leku RIULVY zauważy nasilenie objawów związanych ze stwardnieniem rozsianym lub wystąpienie jakichkolwiek nowych objawów, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. Należy też porozmawiać z partnerem lub opiekunami i poinformować ich o swoim leczeniu. Mogą wystąpić objawy, których pacjent może nie być świadomy.

→ **W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**

Ciężkie reakcje alergiczne

Częstość występowania ciężkich reakcji alergicznych nie może być określona na podstawie dostępnych danych (częstość nieznana).

Bardzo częstym działaniem niepożądanym jest nagłe (*napadowe*) zaczerwienienie skóry twarzy lub ciała. Jeżeli napadowemu zaczerwienieniu skóry towarzyszy czerwona wysypka lub pokrzywka **oraz** którykolwiek z poniższych objawów:

- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka (*obrzęk naczyniowo-ruchowy*)
 - świst oddechowy, trudności w oddychaniu lub zadyszka (*duszność, niedotlenienie*)
 - zawroty głowy lub utrata przytomności (*niedociśnienie*)
- wówczas może to oznaczać ciężką reakcję alergiczną (*wstrząs anafilaktyczny*)

→ **Należy przerwać przyjmowanie leku RIULVY i natychmiast skontaktować się z lekarzem**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób)

- zaczerwienienie skóry twarzy lub uczucie podwyższonej temperatury ciała, gorąca, pieczenia skóry lub swędzenia skóry (napadowe zaczerwienienie skóry)
- luźne stolce (biegunka)
- mdłości (nudności)

- bóle lub skurcze żołądka

→ **Przyjmowanie leku z posiłkiem** może pomóc złagodzić wymienione powyżej działania niepożądane

Podczas przyjmowania leku RIULVY w badaniach moczu bardzo często stwierdza się zwiększoną produkcję ciał ketonowych (substancji naturalnie wytwarzanych w organizmie).

Należy zapytać lekarza o to, jak radzić sobie z działaniami niepożądanymi. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku. Nie można samemu zmniejszać dawki leku, chyba że lekarz to zaleci.

Często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie błony śluzowej jelit (*zapalenie żołądka i jelit*)
- wymioty
- niestrawność (*dyspepsja*)
- zapalenie błony śluzowej żołądka (*nieżyt żołądka*)
- zaburzenia żołądka i jelit
- uczucie pieczenia
- uderzenia gorąca, uczucie gorąca
- swędzenie skóry (*świąd*)
- wysypka
- różowe lub czerwone plamy na skórze (*rumień*)
- wypadanie włosów (*łysienie*)

Działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi lub moczu

- niski poziom białych krwinek (limfopenia, leukopenia). Zmniejszona liczba białych krwinek może oznaczać, że organizm jest mniej zdolny do zwalczania zakażenia. W razie ciężkiego zakażenia (np. zapalenia płuc) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- białko (albumina) w moczu
- zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- zmniejszenie liczby płytek krwi

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- zapalenie wątroby i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT jednocześnie z bilirubiną)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- pólpasiec, z takimi objawami jak: pęcherze na skórze, pieczenie, swędzenie lub ból skóry, zwykle po jednej stronie górnej części ciała lub twarzy, oraz innymi objawami, takimi jak gorączka i osłabienie we wczesnych stadiach zakażenia, a następnie drętwienie, swędzenie lub czerwone plamy oraz silny ból
- katar (nieżyt nosa)

Dzieci (w wieku 13 lat i powyżej) i młodzież

Wymienione powyżej działania niepożądane dotyczą również dzieci i młodzieży.

Niektóre działania niepożądane zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, np. ból głowy, ból brzucha lub skurcze żołądka, wymioty, ból gardła, kaszel i bolesne miesiączki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek RIULVY?

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce czy blistrze i pudełku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

W przypadku butelek HDPE: Nie połykać pochłaniacza wilgoci. Pojemnik(i) powinien(powinny) pozostać w butelce do momentu podania wszystkich kapsułek.

Butelki HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Blistry z folii oPA/Auminium/PVC-Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RIULVY

- Substancją czynną leku jest fumaran tegomilu.
RIULVY 174 mg: Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 174,2 mg fumaranu tegomilu.
RIULVY 348 mg: Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 348,4 mg fumaranu tegomilu.
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokryształiczna (E461i), kroskarmeloza sodowa (E466) (zasadniczo „wolna od sodu”, patrz punkt 2), talk, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian (E470c), talk, hypromeloza (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), cytrynian trietylu (E1505), kwas metakrylowy – kopolimer akrylanu etylu (1:1), alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol, żelatyna (E428), dwutlenek tytanu (E171), błękit brylantowy FCF (E133), tlenek żelaza żółty (E172) Szelak, wodorotlenek potasu, glikol propylenowy (E1520).

Jak wygląda lek RIULVY i co zawiera opakowanie

Butelki HDPE

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde są białe, nieprzezroczyste i jasnoniebieskie, nieprzezroczyste, z nadrukiem „174”. Dostępne są w opakowaniach zawierających 14 kapsułek dojelitowych, twardych z jednym pochłaniaczem wilgoci w butelce.

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde są jasnoniebieskie, nieprzezroczyste, z nadrukiem „348”. Dostępne są w opakowaniach zawierających 56 lub 168 twardych kapsułek dojelitowych z dwoma pochłaniaczami wilgoci w butelce.

Nie połykać pojemnika(-ów) ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Blistry z folii oPA/Auminium/PVC-Aluminium

RIULVY 174 mg kapsułki dojelitowe, twarde są białe, nieprzezroczyste i jasnoniebieskie, nieprzezroczyste, z nadrukiem „174” i dostępne w opakowaniach zawierających 14 kapsułek dojelitowych, twardych.

RIULVY 348 mg kapsułki dojelitowe, twarde są jasnoniebieskie, nieprzezroczyste i mają nadruk „348” oraz są dostępne w opakowaniach zawierających 56 kapsułek dojelitowych, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

Wytwórca

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon Street, Strefa Przemysłowa Ergates
2643 Ergates Nikozja
Cypr

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

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

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

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

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

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje dotyczące leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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