

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 174,2 mg.
(174 mg fumarat de tegomil, echivalent cu 120 mg fumarat de dimetil)

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 348,4 mg
(348 mg fumarat de tegomil, echivalent cu 240 mg fumarat de dimetil)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

174 mg capsule gastrorezistente

Capsule de gelatină gastrorezistente, de culoare albastru deschis și alb, mărimea 0, cu dimensiunea de aproximativ 21 mm, inscripționate cu „174” cu cerneală albă pe corp, care conțin minicomprimate de culoare galben-pal.

348 mg capsule gastrorezistente

Capsule de gelatină, gastrorezistente, de culoare albastru deschis, mărimea 00, cu dimensiunea de aproximativ 24 mm, inscripționate cu „348” cu cerneală albă pe corp, care conțin minicomprimate galben-pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RIULVY este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrici cu vârsta de 13 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR).

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Doza inițială este de 174 mg, de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 348 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 174 mg, de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale tranzitorii și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună, trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 348 mg, de două ori pe zi.

Fumaratul de tegomil trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea fumaratului de tegomil împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice cu privire la fumaratul de tegomil au inclus un număr limitat de pacienți cu vârsta de 55 de ani și peste, însă nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2). Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic, nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea fumaratului de tegomil la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2). Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași la adulți și la pacienți pediatrici cu vârsta de 13 ani și peste. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 13 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă. Capsula sau conținutul acesteia nu trebuie sfărâmate, divizate, dizolvate, supte sau mestecate, întrucât filmul enteric al microcomprimatelor previne efectele iritante asupra tractului gastrointestinal.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fumaratul de tegomil și dimetil fumaratul sunt metabolizate sub formă de fumarat de monometil la administrarea orală (vezi pct. 5.2). Este de așteptat ca riscurile asociate fumaratului de tegomil să fie similare celor raportate pentru dimetil fumarat, chiar dacă nu toate riscurile enumerate mai jos au fost observate în mod specific pentru fumaratul de tegomil.

Analize de sânge/de laborator

Funcție renală

În cadrul studiilor clinice, la subiecții tratați cu dimetil fumarat s-au observat modificări ale testelor de laborator renale (vezi pct. 4.8). Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestor modificări. Evaluările funcției renale (de exemplu, creatinina, azotul ureic în sânge și sumarul de urină) sunt recomandate înainte de începerea tratamentului, după 3 și 6 luni de tratament, ulterior la interval de 6 până la 12 luni și când este indicat din punct de vedere clinic.

Funcția hepatică

În urma tratamentului cu fumarat de dimetil poate să apară afecțiunea hepatică indusă medicamentos, inclusiv creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (≥ 3 ori valoarea limitei superioare a valorilor normale [LSN]) și creșterea concentrațiilor bilirubinei totale (≥ 2 LSN). Timpul până la debut poate fi de câteva zile, câteva săptămâni sau mai lung. După întreruperea tratamentului a fost observată dispariția reacțiilor adverse. Evaluarea valorilor serice ale aminotransferazelor (de exemplu alanin aminotransferază [ALT], aspartat aminotransferază [AST]) și a concentrațiilor bilirubinei totale este recomandată înainte de inițierea tratamentului și pe durata tratamentului, precum și când este indicat din punct de vedere clinic.

Limfocite

La pacienții tratați cu fumarat de tegomil poate apărea limfopenia (vezi pct. 4.8). Înainte de a iniția tratamentul, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă, care să includă numărul de limfocite.

Dacă numărul de limfocite este mai redus decât valorile normale, trebuie efectuată o evaluare completă a tuturor cauzelor posibile, înainte de inițierea tratamentului. Fumaratul de tegomil nu a fost studiat la pacienți cu un număr scăzut de limfocite preexistent, așadar este necesară adoptarea unei atitudini precaute în cazul tratării acestor pacienți. Tratamentul cu fumarat de tegomil nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$).

După începerea tratamentului, la interval de 3 luni trebuie efectuată hemoleucograma completă, inclusiv numărul de limfocite.

La pacienții cu limfopenie se recomandă vigilență sporită din cauza riscului crescut de LMP, după cum urmează:

- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă prelungită (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$), care persistă mai mult de 6 luni.
- La pacienții cu reduceri moderate, susținute, ale numărului absolut de limfocite, $\geq 0,5 \times 10^9/l$ până la $< 0,8 \times 10^9/l$, timp de mai mult de 6 luni, raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie reevaluat.
- La pacienții cu număr de limfocite sub limita inferioară a valorilor normale (LNI), așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local, se recomandă monitorizarea regulată a numărului absolut de limfocite. Trebuie luați în considerare factori suplimentari care ar putea spori și mai mult riscul individual de LMP (vezi subpunctul despre LMP de mai jos).

Numărul limfocitelor trebuie urmărit până la revenirea la valorile normale (vezi pct. 5.1). După recuperare și în lipsa unor opțiuni de tratament alternative, deciziile privind reluarea sau nu a administrării fumaratului de tegomil după încetarea tratamentului trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să fie disponibil un examen IRM inițial de referință (de obicei, într-un interval de 3 luni). Necesitatea unei scanări IRM ulterioare trebuie analizată în conformitate cu recomandările naționale și locale. Imagistica prin IRM poate fi considerată drept parte

integrantă din urmărirea mai atentă a pacienților pentru care riscul de LMP este considerat a fi crescut. În cazul unei suspiciuni clinice de LMP, trebuie realizat imediat un IRM pentru diagnostic.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportat la pacienți cărora li s-a administrat fumarat de dimetil (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe.

Cazurile de LMP au apărut la administrarea de dimetil fumarat și de alte medicamente care conțin fumarat în contextul limfopeniei (număr de limfocite sub LNI). Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP în cazul utilizării fumaratului de dimetil; cu toate acestea, riscul nu poate fi exclus la pacienții cu limfopenie ușoară.

Factorii suplimentari care pot contribui la un risc crescut de LMP în contextul limfopeniei sunt:

- durata terapiei cu fumarat de tegomil. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 1 până la 5 ani de tratament, deși relația exactă cu durata tratamentului este necunoscută.
- scăderi majore ale numărului de celule T CD4+ și, în special, CD8 +, care sunt importante pentru apărarea imunologică (vezi pct. 4.8) și
- tratament imunosupresor sau imunomodulator anterior (vezi mai jos).

Medicii trebuie să își evalueze pacienții pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, dacă da, dacă aceste simptome sunt sau nu tipice pentru SM sau pot sugera LMP.

La primul semn sau simptom care sugerează LMP, administrarea fumaratului de tegomil trebuie întreruptă și trebuie efectuate evaluările diagnostice adecvate, inclusiv determinarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) prin metodologia cantitativă a reacției de polimerizare în lanț (PCR). Simptomele LMP pot fi similare unei recidive de SM. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează în decursul unor perioade de câteva zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau nesiguranță la nivelul membrelor, tulburări ale vederii și modificări ale gândirii, memoriei și orientării, care determină confuzie și modificări de personalitate. Medicii trebuie să fie deosebit de atenți la simptomele care sugerează LMP și pe care pacientul este posibil să nu le observe. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care le acordă îngrijiri despre tratamentul lor, deoarece aceștia pot observa simptome de care pacientul nu are cunoștință.

LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Trebuie luat în considerare faptul că influența limfopeniei asupra preciziei testului pentru anticorpii anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu fumarat de dimetil. De asemenea, trebuie reținut că un rezultat negativ la testul de determinare a titrului de anticorpi anti-JCV (în prezența unor valori normale ale limfocitelor) nu exclude posibilitatea unei infecții cu JCV ulterioare.

Dacă un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu fumarat de tegomil trebuie întrerupt definitiv.

Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresoare sau imunomodulatoare

Nu a fost efectuat niciun studiu pentru evaluarea eficienței și siguranței tratamentului cu fumarat de tegomil la trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu fumarat de tegomil. Este posibilă contribuția medicamentelor imunosupresoare administrate anterior la dezvoltarea LMP la pacienții tratați cu fumarat de tegomil.

Cazurile de LMP care au apărut la pacienții care au fost tratați anterior cu natalizumab, pentru care LMP este un risc stabilit. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că în cazurile de LMP care apar după întreruperea recentă a administrării de natalizumab poate să nu apară limfopenie.

În plus, majoritatea cazurilor confirmate de LMP în cazul terapiei cu fumarat de dimetil au apărut la pacienții cu tratament imunomodulator anterior.

La trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu fumarat de tegomil, timpul de înjumătățire și modul de acțiune al celui alt medicament trebuie luate în considerare pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imun și în același timp, pentru reducerea riscului de reactivare a SM. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme complete înainte de începerea administrării de fumarat de dimetil și periodic în timpul tratamentului (vezi detaliile de mai sus despre testele de sânge/de laborator).

Insuficiența renală sau hepatică severă

Utilizarea fumaratului de tegomil la pacienții cu insuficiență renală severă sau hepatică severă nu a fost studiată. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se ia în considerare tratamentul la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Boala gastrointestinală severă activă

Nu a fost studiată acțiunea fumaratului de tegomil la pacienții cu boală gastrointestinală activă severă. Prin urmare, în cazul acestor pacienți trebuie să fie utilizat cu prudență.

Hiperemie facială tranzitorie

În studiile clinice, 34% dintre pacienții tratați cu fumarat de dimetil au prezentat hiperemie facială tranzitorie. La majoritatea pacienților care au prezentat hiperemie facială tranzitorie, aceasta a fost de severitate ușoară sau moderată. Datele provenite din studiile desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. O cură de tratament de scurtă durată cu acid acetilsalicilic 75 mg în formă non-gastrorezistentă poate fi benefică la pacienții cu hiperemie facială tranzitorie intolerabilă (vezi pct. 4.5). În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, incidența și severitatea hiperemiei faciale tranzitorii au fost reduse pe durata tratamentului.

În studiile clinice, 3 pacienți dintr-un total de 2.560 de pacienți tratați cu fumarat de dimetil au prezentat simptome grave de hiperemie facială tranzitorie, care au fost probabil reacții de hipersensibilitate sau anafilactoidice. Aceste reacții adverse nu au prezentat risc vital, dar au necesitat spitalizare. Medicii care prescriu acest medicament și pacienții trebuie să fie atenți la această posibilitate, în cazul apariției unor reacții adverse severe de hiperemie facială tranzitorie (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

Reacții anafilactice

După punerea pe piață, după administrarea de fumarat de dimetil au fost raportate cazuri de anafilaxie/reacție anafilactoidă. Simptomele pot include dispnee, hipoxie, hipotensiune arterială, angioedem, erupție cutanată tranzitorie sau urticarie. Mecanismul anafilaxiei induse de dimetil fumarat este necunoscut.

Aceste reacții apar, în general, după prima doză, dar pot apărea, de asemenea, oricând în timpul tratamentului, pot fi grave și pot pune în pericol viața. Pacienților trebuie să li se recomande să întrerupă administrarea fumaratului de tegomil și să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă semne sau simptome ale anafilaxiei. Tratamentul nu trebuie să fie reluat (vezi pct. 4.8).

Infecții

În studiile clinice de fază 3 cu fumarat de dimetil, controlate cu placebo, incidența infecțiilor (60% față de 58%) și a infecțiilor grave (2% față de 2%) a fost similară la pacienții tratați cu fumarat de dimetil, respectiv la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Cu toate acestea, din cauza proprietăților imunomodulatoare ale fumaratului de dimetil (vezi pct. 5.1), dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului cu fumarat de dimetil, iar înainte de reluarea tratamentului trebuie să se facă o reevaluare a beneficiilor și

riscurilor. Pacienții tratați cu fumarat de tegomil trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție. Pacienții cu infecții grave nu trebuie să înceapă tratamentul cu fumarat de tegomil decât după remiterea infecției/infecțiilor.

Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave la pacienții având numărul limfocitelor $<0,8 \times 10^9/l$ sau $<0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.8). Dacă terapia este continuată în prezența limfopeniei moderate până la severe prelungite, nu poate fi exclus riscul unei infecții oportuniste, inclusiv al LMP (vezi pct. 4.4, subsecțiunea despre LMP).

Infecții cu herpes zoster

Au apărut cazuri de herpes zoster în urma administrării de fumarat de dimetil. Majoritatea cazurilor au fost non-grave; cu toate acestea, au fost raportate și cazuri grave, inclusiv herpes zoster diseminat, herpes zoster oftalmic, herpes zoster auricular, infecție neurologică cu herpes zoster, meningoencefalită cu herpes zoster și meningomielită cu herpes zoster. Aceste evenimente pot apărea în orice moment al tratamentului. Pacienții tratați cu fumarat de dimetil trebuie monitorizați pentru semne și simptome de herpes zoster, mai ales dacă este raportată limfocitopenie concomitentă. Dacă apare herpes zoster, trebuie administrat un tratament adecvat pentru herpes zoster. Trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului la pacienții cu infecții grave, până la remiterea infecției (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat treptat, pentru a se reduce apariția hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

Sindromul Fanconi

Au fost raportate cazuri de sindrom Fanconi cu un medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric. Diagnosticul precoce al sindromului Fanconi și întreruperea tratamentului cu tegomil fumarat sunt importante pentru prevenirea apariției insuficienței renale și a osteomalaciei, deoarece sindromul este, de obicei, reversibil. Cele mai importante semne sunt: proteinurie, glucozurie (cu valori normale ale glicemiei), hiperaminoacidurie și fosfaturie (posibil concomitent cu hipofosfatemie). Progresia poate implica simptome precum poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare, pot apărea osteomalacie hipofosfatică cu dureri osoase nelocalizate, fosfatază alcalină crescută în ser și fracturi de stres. Este important de menționat că sindromul Fanconi poate apărea fără valori crescute ale creatininei sau rată de filtrare glomerulară scăzută. În caz de simptome neclare, sindromul Fanconi trebuie luat în considerare și trebuie efectuate examinări adecvate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este similar calitativ la pacienții pediatrici, comparativ cu adulții și, prin urmare, atenționările și precauțiile se aplică și pacienților pediatrici. Pentru diferențele cantitative ale profilului de siguranță, vezi pct. 4.8.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Terapii antineoplazice, imunosupresoare sau cu corticosteroizi

Fumaratul de tegomil nu a fost studiat în administrare concomitentă cu medicamente anti-neoplazice și imunosupresoare, prin urmare în cazul administrării concomitente trebuie adoptată o atitudine

precaută. În mai multe studii privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recăderilor cu o cură scurtă de corticoizi administrați intravenos nu a fost asociat cu o creștere relevantă clinic a incidenței infecțiilor.

Vaccinuri

În timpul tratamentului cu fumarat de tegomil poate fi luată în considerare administrarea concomitentă a vaccinurilor inactivate, în conformitate cu schemele de vaccinare la nivel național. Într-un studiu clinic care a inclus în total 71 de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pacienții tratați cu fumarat de dimetil 240 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin 6 luni (n=38), sau cu interferon non-pegilat, timp de cel puțin 3 luni (n=33), au prezentat un răspuns imun comparabil (definit ca o creștere de ≥ 2 ori de la titrul de anticorpi pre-vaccinare la cel post-vaccinare) la anatoxina tetanică (antigen de rapel) și la un vaccin meningococic polizaharidic C conjugat (neoantigen), în timp ce răspunsul imun la diferitele serotipuri ale unui vaccin pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe neconjugat (antigen T-independent) a variat în ambele grupuri de tratament. Un răspuns imun pozitiv, definit drept o creștere de ≥ 4 ori a titrului de anticorpi la cele trei vaccinuri, a fost obținut de un număr mai mic de subiecți în ambele grupuri de tratament. Au fost observate mici diferențe numerice în răspunsul la anatoxina tetanică și la polizaharida pneumococică serotip 3, în favoarea interferonului non-polietilenglicat.

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinurilor cu microorganisme vii atenuate la pacienții care utilizează fumarat de tegomil. Vaccinurile cu microorganisme vii pot prezenta un risc crescut de infecție clinică și nu trebuie administrate la pacienții tratați cu fumarat de tegomil decât în cazuri excepționale, în care se consideră că acest risc potențial este depășit de riscul pe care îl reprezintă lipsa vaccinării pentru persoana respectivă.

Alți derivați ai acidului fumaric

În cursul tratamentului, trebuie evitată utilizarea simultană a altor derivați ai acidului fumaric (cu administrare topică/locală sau sistemică).

La om, dimetil fumaratul este metabolizat în proporție mare de către esteraze înainte de a ajunge în circulația sistemică, metabolizarea ulterioară având loc prin ciclul acidului tricarboxilic, fără implicarea sistemului citocromului P450 (CYP). Nu au fost identificate riscuri potențiale date de interacțiuni în urma desfășurării studiilor *in vitro* de inhibare sau inducere a CYP, a unui studiu cu p-glicoproteină sau a studiilor privind legarea pe proteine a fumaratului de dimetil și fumaratului de monometil (metabolitul principal al fumaratului de tegomil și al dimetil fumaratului).

Efecte ale altor substanțe asupra dimetil fumaratului

Medicamente utilizate frecvent la pacienții cu scleroză multiplă, interferon beta-1a cu administrare intramusculară și acetat de glatiramer, au fost testate clinic din punct de vedere al interacțiunilor cu fumaratul de dimetil și s-a constatat că nu modifică profilul farmacocinetic al fumaratului de dimetil.

Datele provenite din studiile desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată administrării de fumarat de dimetil să fie mediată de prostaglandine. În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, administrarea a 325 mg (sau echivalent) de acid acetilsalicilic în formă non-gastrorezistentă, cu 30 minute înainte de administrarea fumaratului de dimetil, pe durata a 4 zile și, respectiv, 4 săptămâni de tratament, nu a modificat profilul farmacocinetic al dimetil fumaratului. Înainte de administrarea concomitentă cu fumarat de tegomil la pacienți cu SM recurent-remisivă, trebuie luate în considerare riscurile potențiale asociate tratamentului cu acid acetilsalicilic. Utilizarea continuă pe termen lung (>4 săptămâni) a acidului acetilsalicilic nu a fost studiată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene sau litii) poate crește potențialul de apariție a reacțiilor adverse renale

(de exemplu, proteinurie, vezi pct. 4.8) la pacienții tratați cu fumarat de tegomil (vezi pct. 4.4, Teste sanguine/de laborator).

Consumul de alcool etilic în cantități moderate nu afectează expunerea la dimetil fumarat și nu a fost asociat cu o creștere a reacțiilor adverse. Consumul unor cantități mari de băuturi alcoolice tari (peste 30% alcool în procente de volum) trebuie evitat în intervalul de o oră după administrarea dimetil fumaratului, întrucât alcoolul etilic poate crește frecvența reacțiilor adverse gastrointestinale.

Efecte ale dimetilului fumarat asupra altor substanțe

Deși nu s-au făcut studii cu fumarat de tegomil, studiile *in vitro* de inducere a CYP nu au demonstrat existența unei interacțiuni între dimetil fumarat și contraceptivele orale. În cadrul unui studiu *in vivo*, administrarea concomitentă de fumarat de dimetil cu un contraceptiv oral combinat (norgestimat și etinilestradiol) nu a generat nicio modificare relevantă a expunerii la contraceptivul oral. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptive orale care conțin alți progestogeni; cu toate acestea, nu este de așteptat un efect al fumarat de tegomil asupra expunerii la acestea.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile dimetil fumaratului numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea fumaratului de tegomil la femeile gravide. Datele privind femeile gravide sunt disponibile într-o cantitate moderată pentru o altă substanță fumarat de dimetil (între 300 și 1.000 de rezultate privind sarcina) și au fost obținute pe baza unui registru de sarcină și a raportărilor spontane ce au avut loc ulterior punerii pe piață. În registrul de sarcină cu privire la dimetil fumarat, au fost documentate 289 de rezultate privind sarcina colectate prospectiv de la pacientele cu SM care fuseseră expuse la fumarat de dimetil. Durata mediană a expunerii la dimetil fumarat a fost de 4,6 săptămâni de sarcină, cu o expunere limitată după a șasea săptămână de sarcină (44 de rezultate privind sarcina). Expunerea la dimetil fumarat în timpul unei sarcini aflate într-un stadiu atât de incipient nu a indicat nici un efect malformativ sau toxicitate feto/neo-natală, comparativ cu populația generală. Riscul unei expuneri mai lungi la dimetil fumarat sau al expunerii în etapele ulterioare ale sarcinii nu este cunoscut.

Studiile la animale cu dimetil fumarat au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea dimetil fumaratului în timpul sarcinii. Fumaratul de tegomil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fumaratul de tegomil sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu fumarat de tegomil, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele fumaratului de tegomil asupra fertilității la om. Datele provenite din studiile preclinice cu alte substanțe nu sugerează faptul că fumaratul de dimetil ar fi asociat cu un risc crescut de scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fumaratul de tegomil nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În urma administrării orale, fumaratul de tegomil și fumaratul de dimetil sunt metabolizate rapid la fumarat de monometil înainte de a ajunge în circulația sistemică, reacțiile adverse sunt similare după metabolizare.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperemia facială tranzitorie (35%) și reacțiile gastrointestinale (de exemplu, diaree (14%), greață (12%), durere abdominală (10%), durere în etajul abdominal superior (10%)). Hiperemia facială tranzitorie și reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie și reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea tratamentului (incidență >1%) la pacienții tratați cu fumarat de dimetil au fost hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și necontrolate, un total de 2.513 de pacienți au utilizat dimetil fumarat pe durate de până la 12 ani, cu o expunere globală echivalentă de 11.318 persoane-ani. În total, 1.169 de pacienți au utilizat tratament cu fumarat de dimetil timp de cel puțin 5 ani și 426 de pacienți au utilizat tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 10 ani. Aspectele constatate în cadrul studiilor clinice necontrolate sunt concordante cu cele constatate în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse apărute în studiile clinice, studiile privind siguranța post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate folosind termenii agreeți MedDRA și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Infecții și infestări	Gastroenterită	Frecvente
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	Cu frecvență necunoscută
	Herpes zoster	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie	Frecvente
	Leucopenie	Frecvente
	Trombocitopenie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
	Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută

Tulburări ale sistemului nervos	Senzație de arsură	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Foarte frecvente
	Bufeuri	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere abdominală în epigastriu	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Tulburări gastrointestinale	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Aspartat-aminotransferază crescută	Frecvente
	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente
	Afecțiuni hepatice induse de medicamente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Alopecie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de căldură	Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel detectabil al cetonelor în urină	Foarte frecvente
	Albumină prezentă în urină	Frecvente
	Scădere a numărului globulelor albe din sânge	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperemie facială tranzitorie

În studiile controlate cu placebo, incidența hiperemiei faciale tranzitorii (34% față de 4%) și a bufeurilor (7% față de 2%) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo. Hiperemia facială tranzitorie este adeseori descrisă ca hiperemie sau bufeuri, dar poate include și alte reacții (de exemplu senzație de căldură, înroșire, prurit și senzație de arsură). Hiperemia facială tranzitorie are tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, majoritatea acestor reacții a fost de severitate ușoară sau moderată. Per total, 3% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza hiperemiei faciale tranzitorii. Manifestări de hiperemie facială tranzitorie gravă, care pot fi caracterizate prin eritem generalizat, erupții cutanate și/sau prurit, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Tulburări gastro-intestinale

Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale (de exemplu diaree [14% față de 10%], greață [12% față de 9%], durere în etajul abdominal superior [10% față de 6%], durere abdominală [9% față de 4%], vărsături [8% față de 5%] și dispepsie [5% față de 3%]) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La majoritatea pacienților care au prezentat reacții gastrointestinale,

acestea au fost de severitate ușoară sau moderată. Patru procente (4%) dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse gastrointestinale. Reacții gastrointestinale grave, inclusiv gastroenterită și gastrită, au fost observate la 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.2).

Funcția hepatică

Pe baza datelor provenite din studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților care au prezentat creșteri au avut valori ale transaminazelor hepatice <3 ori limita superioară a normalului (LSN). Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată în principal în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei cu ≥ 3 ori valoarea LSN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile din cauza creșterii nivelului transaminazelor hepatice au fost $<1\%$ și similare la pacienții tratați cu dimetil fumarat sau placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN.

În experiența de după punerea pe piață, în urma administrării dimetil fumaratului au fost raportate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și cazuri de afecțiune hepatică indusă medicamentos (creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN), care au dispărut la întreruperea tratamentului.

Limfopenie

În studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților ($>98\%$) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. În urma inițierii tratamentului cu dimetil fumarat, numărul mediu al limfocitelor a scăzut în primul an, apoi s-a stabilizat. În medie, numărul de limfocite a scăzut cu aproximativ 30% față de valoarea inițială. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Situații în care numărul de limfocite a fost $<0,5 \times 10^9/l$ au fost observate la $<1\%$ dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu fumarat de dimetil. Un nivel al numărului de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$ a fost observat la 1 pacient tratat cu dimetil fumarat și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut limfopenie (definită în aceste studii ca fiind $<0,91 \times 10^9/l$). Limfopenie ușoară (număr $\geq 0,8 \times 10^9/l$ până la $<0,91 \times 10^9/l$) a fost observată la 28% dintre pacienți; limfopenie moderată (număr $\geq 0,5 \times 10^9/l$ până la $<0,8 \times 10^9/l$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 11% dintre pacienți; limfopenie severă (număr $<0,5 \times 10^9/l$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 2% dintre pacienți. În grupul cu limfopenie severă, în majoritatea cazurilor, numărul de limfocite a rămas $<0,5 \times 10^9/l$ în cazul continuării tratamentului.

În plus, într-un studiu necontrolat, prospectiv, după punerea pe piață, în săptămâna 48 de tratament cu fumarat de dimetil ($n=185$), numărul de celule T CD4+ a fost moderat (între $\geq 0,2 \times 10^9/l$ și $<0,4 \times 10^9/l$) sau sever redus ($<0,2 \times 10^9/l$) la până la 37 % sau, respectiv, 6% dintre pacienți, în timp ce numărul de celule T CD8+ a fost mai frecvent redus, cu până la 59 % dintre pacienți cu valori $<0,2 \times 10^9/l$ și 25 % dintre pacienți la valori $<0,1 \times 10^9/l$. În studiile clinice controlate și necontrolate, pacienții care au întrerupt terapia cu dimetil fumarat cu valori ale limfocitelor sub limita inferioară a valorilor normale (LNI) au fost monitorizați pentru a urmări revenirea numărului limfocitelor la LNI (vezi pct. 5.1).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

În cazul administrării dimetil fumaratului au fost raportate cazuri de infecții cu virusul John Cunningham (JCV) care cauzează leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4). LMP poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. Într-unul dintre studiile clinice, 1 pacient tratat

cu dimetil fumarat a dezvoltat LMP în contextul limfopeniei severe prelungite (număr de limfocite predominant $<0,5 \times 10^9/l$ timp de 3,5 ani), cu rezultat letal. După punerea pe piață, LMP a apărut și în prezența limfopeniei moderate și ușoare ($>0,5 \times 10^9/l$ până la $<LNI$, așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local).

În mai multe cazuri de LMP cu determinarea subgrupurilor de celule T în momentul diagnosticării LMP, numărul de celule T CD8+ a fost găsit scăzut la $<0,1 \times 10^9/l$, în timp ce reducerile numărului de celule T CD4+ au fost variabile (de la $<0,05$ la $0,5 \times 10^9/l$) și corelate mai mult cu severitatea generală a limfopeniei (de la $<0,5 \times 10^9/l$ la $<LNI$). În consecință, raportul CD4+/CD8+ a fost crescut la acești pacienți.

Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP în cazul utilizării fumaratului de dimetil; cu toate acestea, LMP nu poate fi exclusă la pacienții cu limfopenie ușoară. În plus, după punerea pe piață, majoritatea cazurilor de LMP a apărut la pacienți >50 de ani.

Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate infecții cu herpes zoster în asociere cu dimetil fumarat. Într-un studiu de extensie, pe termen lung, în care 1.736 de pacienți cu scleroză multiplă au fost tratați cu dimetil fumarat, aproximativ 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, dintre care 42% au fost ușoare, 55% au fost moderate și 3% au fost severe. Timpul până la debut de la prima doză de dimetil fumarat a variat între aproximativ 3 luni și 10 ani. Patru pacienți au suferit evenimente grave, care s-au remis toate. Majoritatea subiecților, inclusiv cei care au prezentat o infecție gravă cu herpes zoster, au avut un număr de limfocite peste limita inferioară a valorilor normale. La majoritatea subiecților cu un număr de limfocite sub LNI, limfopenia a fost evaluată ca fiind moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate cu tratament. Sunt disponibile date limitate cu privire la numărul absolut de limfocite (NAL) la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, atunci când a fost raportat, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ până la $0,8 \times 10^9/l$) sau severă (de la $< 0,5 \times 10^9/l$ până la $0,2 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4).

Valori anormale ale testelor de laborator

În studiile controlate față de placebo, incidența detectării cetonei în urină (1+ sau mai mare) a fost mai mare la pacienții tratați cu dimetil fumarat (45%), decât la cei la care s-a administrat placebo (10%). Nu au fost observate consecințe clinice nedorite în cadrul studiilor clinice.

Valorile 1,25-dihidroxitaminei D au scăzut la pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de cei la care s-a administrat placebo (valoarea mediană a procentului de scădere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 25% față de 15%, respectiv), iar valorile concentrațiilor hormonului paratiroidian (PTH) au crescut la pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de cei la care s-a administrat placebo (valoarea mediană a procentului de creștere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 29%, față de 15%). Valorile medii pentru ambii parametri au rămas în limite normale.

A fost observată o creștere tranzitorie a numărului mediu de eozinofile în primele 2 luni de tratament.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ, cu durata de 96 săptămâni, copiii și adolescenții cu SMRR (n=7 cu vârste cuprinse între 10 și sub 13 ani și n=71 cu vârste cuprinse între 13 și sub 18 ani) au fost tratați cu 120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost similar celui observat anterior la pacienții adulți.

Designul studiului clinic la copii a fost diferit de studiile clinice controlate cu placebo la adulți. Prin urmare, nu poate fi exclusă influența conceperii studiului clinic asupra diferențelor numerice privind reacțiile adverse dintre copii și adolescenți și populația adultă.

Următoarele evenimente adverse au fost raportate mai frecvent ($\geq 10\%$) la copii și adolescenți decât în populația adultă:

- A fost raportată cefaleea la 28% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 36% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.
- Au fost raportate tulburări gastrointestinale la 74% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 31% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea abdominală și vărsăturile au fost cel mai frecvent raportate la dimetil fumarat.
- Au fost raportate tulburări respiratorii, toracice și mediastinale la 32% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 11% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea orofaringiană și tusea au fost cel mai frecvent raportate la administrarea de fumarat de dimetil.
- A fost raportată dismenoree la 17% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 7 % dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

Într-un mic studiu în regim deschis, necontrolat, cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți copii și adolescenți cu SMRR cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani (120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul duratei tratamentului; populație de siguranță, n=22), urmat de un studiu de extindere de 96 de săptămâni (240 mg de două ori pe zi; populație de siguranță n=20), profilul de siguranță a părut similar cu cel observat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiionistii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazurile raportate de supradozaj, simptomele descrise au fost în concordanță cu profilul de reacții adverse cunoscut al produsului. Nu se cunosc intervenții terapeutice care ar putea accelera eliminarea fumaratului de dimetil, nici nu există un antidot cunoscut. În caz de supradozaj, se recomandă să fie inițiat tratament simptomatic de susținere, după cum este clinic indicat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX10

Mecanism de acțiune

Mecanismul prin care tegomil fumarat exercită efecte terapeutice în scleroza multiplă nu este pe deplin înțeles. Fumaratul de tegomil acționează prin intermediul principalului metabolit activ, fumaratul de monometil. Studiile preclinice indică faptul că răspunsurile farmacodinamice ale monometil fumarat par să fie mediate, în principal, prin activarea căii transcripționale a factorului de tip nuclear 2 (derivate eritroidal 2) (Nrf2). S-a constatat că dimetil fumaratul este un regulator în sens crescător al genelor antioxidante Nrf2-dependente la pacienți (de exemplu, NAD(P)H dehidrogenaza, chinona 1; [NQO1]).

Efecte farmacodinamice

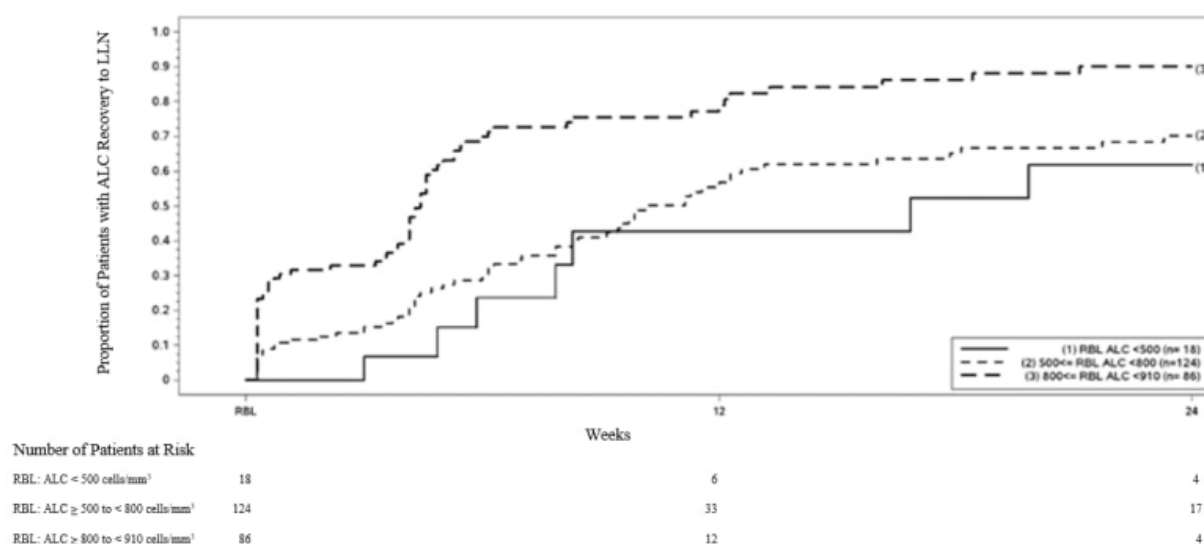
Efecte asupra sistemului imunitar

În cadrul studiilor preclinice și clinice, dimetil fumarat a demonstrat proprietăți anti-inflamatorii și imunomodulatoare. În modelele preclinice, dimetil fumarat și monometil fumarat (principalul metabolit al dimetil fumaratului și al tegomil fumaratului) au redus semnificativ activarea celulelor

imune și eliberarea consecutivă a citokinelor pro-inflamatorii, ca răspuns la stimuli inflamatori. În studiile clinice la pacienții cu psoriazis, dimetil fumaratul a afectat fenotipul limfocitar printr-o diminuare a profilului pro-inflamator al citokinelor (TH1, TH17) și a favorizat producerea factorului anti-inflamator (TH2). Dimetil fumarat a demonstrat o activitate terapeutică pe multiple modele de leziuni inflamatorii și neuroinflamatorii. În studiile de fază 3 efectuate la pacienți cu SM (DEFINE, CONFIRM și ENDORSE), la tratamentul cu dimetil fumarat valoarea medie a numărului de limfocite a scăzut în primul an, în medie, cu aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial, ulterior stabilizându-se. În aceste studii, pacienții care au întrerupt tratamentul, cu un număr de limfocite sub limita inferioară a valorilor normale (LIN, 910 celule/mm³), au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN.

Figura 1 arată proporția de pacienți estimați a atinge LIN pe baza metodei Kaplan-Meier, fără limfopenie severă prelungită. Valoarea de bază de recuperare (VBR) a fost definită drept ultima valoare a NAL în timpul terapiei, înainte de întreruperea dimetil fumaratului. Proporția estimată de pacienți care se recuperează la LIN (NAL $\geq 0,9 \times 10^9/l$) în săptămâna 12 și 24 cu limfopenie ușoară, moderată sau severă la VBR este prezentată în Tabelul 1, Tabelul 2 și Tabelul 3 cu intervalele de încredere 95% corespunzătoare. Eroarea standard a estimatorului Kaplan-Meier privind funcția de supraviețuire este calculată folosind formula Greenwood.

Figura 1: Metoda Kaplan-Meier; Proporția de pacienți cu recuperare la ≥ 910 celule/mm³ LIN față de valoarea de bază de recuperare (VBR)



Tabelul 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie ușoară la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie ușoară ^a aflați în situație de risc	Valoarea de bază N=86	Săptămâna 12 N=12	Săptămâna 24 N=4
Proporția de pacienți care atinge LIN (ÎI 95%)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

Pacienții cu NAL < 800 și ≥ 910 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Tabelul 2: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie moderată la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie moderată ^a aflați în situație de risc	Valoarea de bază N=124	Săptămâna 12 N=33	Săptămâna 24 N=17
Proporția de pacienți care atinge LIN (ÎI 95%)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pacienții cu NAL <800 și ≥500 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Tabelul 3: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie severă la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie severă ^a aflați în situație de risc	Valoarea de bază N=18	Săptămâna 12 N=6	Săptămâna 24 N=4
Proporția de pacienți care atinge LIN (ÎI 95%)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pacienții cu NAL <500 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Eficacitate și siguranță clinică

Tegomil fumarat și dimetil fumarat sunt metabolizați rapid de esteraze înainte de a ajunge în circulația sistemică la același metabolit activ, monometil fumarat, la administrarea orală. Comparabilitatea farmacocinetică (FC) a tegomil fumaratului cu dimetil fumarat prin analiza expunerii la monometil fumarat a fost demonstrată (vezi pct. 5.2), astfel că se estimează ca profilurile de eficacitate să fie similare. De asemenea, natura, modelul și frecvența evenimentelor adverse raportate din ambele studii pivot de bioechivalență au fost similare pentru tegomil fumarat și dimetil fumarat.

Studii clinice cu dimetil fumarat

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate cu placebo, desfășurate în regim dublu-orb, cu durată de 2 ani (studiul DEFINE cu 1.234 pacienți și studiul CONFIRM cu 1.417 pacienți), la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR). Pacienții cu forme progresive de SM nu au fost incluși în aceste studii.

Eficacitatea (vezi Tabelul 4) și siguranța au fost demonstrate la pacienți având scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala Extinsă a Stării de Incapacitate (Expanded Disability Status Scale, EDSS), care au prezentat cel puțin 1 recădere în anul dinaintea momentului randomizării sau în intervalul de 6 săptămâni înainte de randomizare au fost supuși unei examinări cerebrale prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) ce a indicat prezența a cel puțin unei leziuni cu acumulare de gadolinu (Gd+). Studiul CONFIRM a avut un comparator de referință, reprezentat de glatiramer acetat, utilizat în regim orb pentru evaluator (adică, medicul din studiu/investigatorul care evaluează răspunsul la tratamentul de studiu a lucrat în regim orb).

În DEFINE, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 39 de ani, durata bolii 7,0 ani, scorul EDSS 2,0. În plus, 16% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 28% au avut ≥2 recidive în anul precedent și 42% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 36% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 1,4).

În CONFIRM, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 37 de ani, durata bolii 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În plus, 17% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 32% au avut ≥2 recidive în anul precedent și 30% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În

cohorta IRM, 45% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 2,4).

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat o reducere semnificativă clinic și statistic în ceea ce privește: obiectivul final principal de evaluare al studiului DEFINE, și anume proporția de pacienți cu recidivă la 2 ani; și obiectivul final principal de evaluare al studiului CONFIRM, și anume rata anualizată a recidivelor (RAR) la 2 ani.

RAR pentru acetat de glatiramer și placebo a fost de 0,286 și, respectiv, 0,401 în studiul CONFIRM, corespunzând unei reduceri de 29 % ($p=0,013$), care este în concordanță cu informațiile de prescriere aprobate.

Tabelul 4: Obiective finale de evaluare clinică și prin IRM pentru studiile DEFINE și CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	fumarat de dimetil 240 mg de două ori pe zi	Placebo	fumarat de dimetil 240 mg de două ori pe zi	Acetat de glatiramer
Criterii de evaluare clinice finale^a					
Nr. pacienți	408	410	363	359	350
Rata anualizată a recăderilor	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Raportul probabilităților (Î 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporția subiecților cu recăderi	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Raportul de risc (Î 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporția de subiecți cu progresie confirmată a dizabilității	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Raportul de risc (Î 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 24 săptămâni	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Raportul de risc (Î 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Criterii de evaluare finale IRM^b					
Nr. pacienți	165	152	144	147	161
Numărul mediu (median) de leziuni noi sau noi în proces de mărire T2 la 2 ani	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numărul mediu (median) Gd la 2 ani	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Raportul probabilităților (Î 95 %)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numărul mediu (median) al leziunilor T1 noi hipointense, la 2 ani	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aToate analizele criteriilor finale de evaluare clinice au fost de tipul intenție de tratament;

^banaliza IRM a utilizat cohorta IRM

*valoarea $p < 0,05$; **valoarea $p < 0,01$; ***valoarea $p < 0,0001$; #ne semnificativ statistic

Într-un studiu de extensie deschis, necontrolat, cu durata de 8 ani (ENDORSE) au fost înrolați 1.736 pacienți eligibili cu SMRR din studiile pivot (DEFINE și CONFIRM). Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua siguranța pe termen lung a dimetil fumaratului la pacienții cu SMRR. Dintre cei 1.736 pacienți, aproximativ jumătate (909, 52%) au fost tratați timp de 6 ani sau mai mult. 501 pacienți au fost tratați în mod continuu cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi în toate cele 3 studii și 249 pacienți cărora li s-a administrat anterior placebo în studiile DEFINE și CONFIRM au utilizat tratament cu 240 mg de două ori pe zi în studiul ENDORSE. Pacienții care au primit tratament de două ori pe zi în mod continuu au fost tratați timp de până la 12 ani.

În cadrul studiului ENDORSE, mai mult de jumătate din toți pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi nu au prezentat o recidivă. Pentru pacienții tratați în mod continuu de două ori pe zi în toate cele 3 studii, RAR ajustată a fost de 0,187 (Î 95%: 0,156, 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și 0,141 (Î 95%: 0,119, 0,167) în studiul ENDORSE. Pentru pacienții cărora li s-a administrat anterior placebo, RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (Î 95%: 0,266, 0,408) în studiile DEFINE și CONFIRM la 0,149 (Î 95%: 0,116, 0,190) în studiul ENDORSE.

În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au avut progresie confirmată a dizabilității (măsurată ca progresie susținută a dizabilității pe 6 luni). Rezultatele cumulate din cele trei studii au demonstrat că pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut rate constante și scăzute de progresie confirmată a dizabilității, cu o ușoară creștere a scorurilor medii EDSS în cadrul ENDORSE. Evaluările IRM (până în anul 6, inclusiv 752 pacienți care au fost incluși anterior în cohorta IRM din cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM) au arătat că majoritatea pacienților (aproximativ 90%) nu au prezentat leziuni cu acumulare de Gd. Pe parcursul a 6 ani, numărul mediu anual ajustat de leziuni T2 noi sau noi în creștere și T1 noi a rămas scăzut.

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii:

În cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM, a fost observat un efect consistent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra perioadei de progresie susținută a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Pe baza protocoalelor studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit după cum urmează:

- Pacienți cu 2 sau mai multe recăderi într-un an și cu una sau mai multe leziuni cu acumulare de Gd pe IRM cerebrală (n=42 în DEFINE; n=51 în CONFIRM) sau,
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon, având cel puțin 1 recădere sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune cu acumulare de Gd, sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a recăderilor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți (n=177 în DEFINE; n=141 în CONFIRM).

Copii și adolescenți

Eficacitatea fumaratului de tegomil la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Cu toate acestea, deoarece bioechivalența fumaratului de tegomil cu fumaratul de dimetil a fost demonstrată la adulți, se anticipează, pe baza acestor rezultate, că dozele echimolare de fumarat de tegomil vor duce la niveluri similare de expunere la fumarat de monometil la subiecții adolescenți cu SMRR cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, cu cele observate la această populație cu fumaratul de dimetil.

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumaratului la copii și adolescenți cu SMRR au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ (interferon beta-1a), cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 10 și sub 18 ani. O sută cincizeci de pacienți au fost randomizați fie la dimetil fumarat (240 mg de două ori pe zi pe cale orală), fie la interferon beta-1a (30 μg i.m., o dată pe săptămână) timp de 96 săptămâni. Criteriul final primar de evaluare a fost proporția de pacienți fără leziuni T2-hiperintense noi sau nou apărute în proces de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Principalul criteriu final secundar de evaluare a fost numărul de leziuni T2-hiperintense noi sau nou apărute în proces de mărire la examenul IRM cerebral din

săptămâna 96. Sunt prezentate statistici descriptive, deoarece nu au fost planificate în prealabil ipoteze de confirmare pentru criteriul final primar de evaluare.

Proporția de pacienți din cadrul populației ITT fără leziuni T2 noi sau nou apărute în proces de mărire pe IRM la săptămâna 96, comparativ cu momentul inițial, a fost de 12,8% în grupul cu dimetil fumarat, față de 2,8% în grupul cu interferon beta-1a. Numărul mediu de leziuni T2 noi sau nou apărute în proces de mărire în săptămâna 96, comparativ cu momentul inițial, ajustat în funcție de numărul de leziuni T2 la momentul inițial și vârstă (populația ITT excluzând pacienții fără măsurători IRM) a fost de 12,4 cu dimetil fumarat și 32,6 cu interferon beta-1a.

Probabilitatea recidivei clinice a fost de 34% în grupul cu dimetil fumarat și de 48% în grupul cu interferon beta-1a, până la sfârșitul perioadei de studiu deschis de 96 săptămâni.

Profilul de siguranță la pacienții pediatrici (cu vârsta cuprinsă între 13 și sub 18 ani) care au utilizat dimetil fumarat a fost în concordanță din punct de vedere calitativ cu cel observat anterior la pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studii clinice cu fumarat de tegomil

Programul de dezvoltare clinică cu capsule de fumarat de tegomil cuprinde patru studii farmacocinetice la subiecți adulți sănătoși.

Studiul inițial a permis caracterizarea unui interval de doze sigure de fumarat de tegomil, descrierea metabolismului uman și selectarea unei formulări farmaceutice finale pentru studiile pivot de bioechivalență ulterioare.

Cele trei studii pivot de bioechivalență au fost efectuate în condiții de aport alimentar diferite. Toate cele trei studii s-au bazat pe un concept similar și au fost efectuate în grupuri de studiu similare de subiecți de sex masculin și feminin sănătoși.

Tegomil fumaratul administrat oral suferă un proces de hidroliză presistemică rapidă sub acțiunea esterazelor și este convertit la metabolitul său principal, monometil fumarat și metaboliții săi inactivi. Fumaratul de tegomil nu este cuantificabil în plasmă în urma administrării orale. Prin urmare, toate evaluările de bioechivalență cu fumaratul de tegomil au fost efectuate cu concentrații plasmatice de fumarat de monometil.

Evaluarea farmacocinetică a evaluat expunerea la monometil fumarat după administrarea orală a 348 mg fumarat de tegomil și 240 mg dimetil fumarat. Studiile de bioechivalență au fost efectuate cu fumarat de tegomil în condiții de repaus alimentar, condiții cu aport scăzut de lipide și calorii (echivalent cu a lua o masă ușoară sau o gustare) și în condiții cu aport ridicat de lipide și calorii. Este de așteptat ca fumaratul de tegomil să ofere un profil general de eficacitate și siguranță similar cu dimetil fumaratul.

Absorbție

Întrucât capsulele gastrorezistente de fumarat de tegomil conțin microcomprimate protejate printr-un film enteric, absorbția nu începe decât după ce acestea părăsesc stomacul (în general, în mai puțin de 1 oră). T_{max} median al monometil fumaratului în urma administrării capsulelor de fumarat de tegomil este de 2,0 ore (interval 0,75 până la 5,0 ore), când fumaratul de tegomil este administrat în condiții de repaus alimentar, și de 4,67 ore (interval de la 0,67 până la 9,0 ore), când fumaratul de tegomil este administrat în condiții de aport alimentar. După o doză unică de 348 mg administrată în condiții de repaus alimentar sau de aport alimentar, valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime a monometil fumaratului (C_{max}) a fost de 2846,12 ng/ml și, respectiv, 1443,49 ng/ml. Gradul total de expunere la monometil fumarat (adică ASC_{0-inf} (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp)) în condiții de repaus alimentar sau de aport alimentar a fost de 3693,05 ng/ml x oră și de

3086,56 ng/ml x oră la subiecții sănătoși. Global, valorile C_{max} și ASC de expunere la monometil fumarat au crescut în mod aproximativ proporțional cu creșterea dozei în intervalul de doze studiat (doze unice de fumarat de tegomil de la 174,2 mg la 348,4 mg).

Fumaratul de tegomil trebuie luat împreună cu alimente, datorită tolerabilității îmbunătățite în ceea ce privește hiperemia facială tranzitorie și reacțiile adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție aparent a monometil fumaratului în urma administrării orale a 240 mg de dimetil fumarat variază între 60 l și 90 l. Nivelul de legare pe proteinele plasmatice la om, pentru monometil fumarat, a fost de mai puțin de 25 % și nu a depins de concentrație.

Metabolizare

La om, fumaratul de tegomil este metabolizat sub acțiunea esterazelor, care sunt ubicuitare în tractul gastrointestinal, sânge și țesuturi, înainte de a ajunge în circulația sistemică. Metabolizarea de către esteraze a fumaratului de tegomil produce monometil fumarat, metabolitul activ, și tetraetilenglicol, ca metabolit inactiv major. Expunerea medie la tetraetilenglicol (TTEG; măsurată prin ASC_{0-t}) depășește puțin expunerea medie la monometil fumarat, cu aproximativ 22%. La om, esterul monometil-fumaril-tetraetilenglicol al acidului fumaric (FA-TTEG-MMF) și fumaril tetraetilenglicol (FA-TTEG) au fost identificați ca metaboliți minori tranzitorii în plasmă în intervalul ng/ml. Datele *in vitro* folosind fracțiunile S9 ale ficatului uman sugerează metabolizare rapidă la acid fumaric, tetraetilenglicol și, respectiv, monometil fumarat.

Metabolizarea ulterioară a monometil fumaratului are loc cu ajutorul esterazelor urmată de ciclul acidului tricarboxilic, fără implicarea sistemului citocromului P450 (CYP). Acidul fumaric și citric și glucoza sunt metaboliții monometil fumaratului rezultați în plasmă.

Eliminare

Monometil fumaratul este eliminat în principal sub formă de dioxid de carbon în aerul expirat, doar unele urme fiind recuperate în urină. Timpul de înjumătățire terminal pentru monometil fumarat este scurt (aproximativ 1 oră), astfel încât la majoritatea persoanelor nu se mai regăsește monometil fumarat în circulație după 24 ore.

Acumularea medicamentului părinte sau a monometil fumaratului nu are loc în cazul administrării de doze repetate de fumarat de tegomil, în condițiile schemei terapeutice.

Tetraetilenglicolul (TTEG) este eliminat din plasmă cu un timp de înjumătățire terminal mediu $\pm$ AS de $1,18 \pm 0,12$ ore. Tetraetilenglicolul este eliminat în principal prin urină.

Liniaritate

Expunerea la monometil fumarat crește într-o manieră aproximativ proporțională cu creșterea dozei, în cazul utilizării de doze unice de fumarat de tegomil situate în intervalul de doze studiat, de 174,2 mg până la 348,4 mg, corespunzător unui interval de doze de dimetil fumarat de 120 mg până la 240 mg.

Liniaritatea dozei în cazul formulărilor de dimetil fumarat administrate oral a demonstrat că expunerea asociată la monometil fumarat crește într-un mod aproximativ proporțional cu creșterea dozei, în condițiile administrării de doze unice și repetate, situate în intervalul de doze studiat, cu valori cuprinse între 49 mg și 980 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei varianței (ANOVA), greutatea corporală reprezintă principala covariată în ceea ce privește expunerea la monometil fumarat (conform $C_{\max}$ și ASC) la subiecții cu SMRR, dar nu a afectat parametrii de siguranță și de eficacitate evaluați în cadrul studiilor clinice.

Sexul și vârsta nu au avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii dimetil fumaratului. Aspectele de farmacocinetică la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost studiate.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al monometil fumaratului după administrarea fumaratului de tegomil nu a fost studiat. Profilul farmacocinetic al dimetil fumaratului administrat în doză de 240 mg de două ori pe zi a fost evaluat în cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, de mici dimensiuni, efectuat la pacienți cu SMRR, cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani (n=21). Farmacocinetica dimetil fumaratului la acești pacienți adolescenți a fost consecventă cu cea observată anterior la pacienții adulți ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $ASC_{0-12 \text{ ore}}$: $3,62 \pm 1,16$ oră x mg/l, care corespunde unei valori zilnice globale a ASC de 7,24 oră x mg/l).

Cu toate acestea, deoarece bioechivalența fumaratului de tegomil cu dimetil fumaratului a fost demonstrată la adulți, se anticipează, pe baza acestor rezultate, că dozele echimolare de fumarat de tegomil vor duce la niveluri similare de expunere la fumarat de monometil la subiecții adolescenți cu SMRR cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, cu cele observate la această populație cu dimetil fumarat.

Insuficiență renală

Evaluarea farmacocineticii la persoanele cu insuficiență renală nu a fost efectuată.

Insuficiență hepatică

Întrucât fumaratul de tegomil și monometil fumaratul sunt metabolizați de către esteraze, fără implicarea sistemului CYP450, nu a fost făcută o evaluare a aspectelor farmacocinetice la persoanele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutageneză

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate cu fumaratul de tegomil.

Dimetil fumaratul și monometil fumaratul au dat rezultat negativ în cadrul unei baterii de teste *in vitro* (Ames, testului aberației cromozomiale pe celule de mamifere). Dimetil fumaratul a dat rezultat negativ la testul *in vivo* pe micronuclei, la șobolani.

Metabolitul uman FA-TTEG-MMF a dat rezultat negativ într-un test AMES și un test combinat *in vivo* de micronucleu și de electroforeză cu gel pe o singură celulă la șobolan.

Datele publicate despre metabolitul uman TTEG au fost considerate negative într-o serie de studii *in vitro* de mutagenitate și citogenetică. În plus, două teste de micronucleu la șoareci (i.p. - intraperitoneal) și, respectiv, șobolani (p.o. - oral), au indicat rezultate negative până la 5 g/kg.

Carcinogeneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu fumaratul de tegomil.

La șoareci și șobolani au fost efectuate studii de carcinogeneză la dimetil fumarat, cu durata de până la 2 ani. Dimetil fumaratul a fost administrat oral în doze de 25, 75, 200 și 400 mg/kg/zi la șoareci și în doze de 25, 50, 100, și 150 mg/kg/zi la șobolan.

La șoarece, incidența carcinomului tubular renal a fost crescută la doza de 75 mg/kg/zi, la o expunere echivalentă (ASC) cu cea dată de doza recomandată la om. La șobolan, incidența carcinomului tubular renal și a adenoamelor celulelor Leydig testiculare a fost crescută la doza de 100 mg/kg/zi, la o expunere de aproximativ 2 ori mai mare decât cea dată de doza recomandată la om. Nu se cunoaște relevanța acestor observații din punct de vedere al riscurilor pentru om.

Incidența papilomului cu celule scuamoase și a carcinomului de stomac non-glandular (prestomac) a fost crescută la șoarece în condițiile unei expuneri echivalente cu cea dată de doza recomandată la om, iar la șobolan în condițiile unei expuneri mai mici decât cea dată de doza recomandată la om (conform ASC). Prestomacul de la rozătoare nu are echivalent în anatomia umană.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu TTEG. O analiză a literaturii de specialitate publicată privind etilenglicolii cu greutate moleculară mică a concluzionat că riscul de carcinogenitate pentru TTEG este scăzut, pe baza absenței neoplasmelor și a formării tumorii în studiile cronice la rozătoare cu etilenglicol și, respectiv, dietilenglicol.

Toxicologie

Într-un studiu de toxicologie comparativă de 90 de zile la șobolani cu fumarat de tegomil și dimetil fumarat, au fost observate modificări la nivelul stomacului (îngroșare focală/multifocală; hiperplazie epitelială neglandulară), rinichi (bazofilie tubulară/vacuolizare) și pancreas (apoptoza celulelor acinare) la animalele tratate cu fumarat de tegomil și dimetil fumarat, cu o incidență și severitate similare. Toate constatările legate de fumaratul de tegomil au fost reversibile la sfârșitul unei perioade de recuperare de 28 de zile, cu excepția apoptozei celulelor acinare de severitate minimă în pancreas la femelele din grupele cu fumarat de tegomil și dimetil fumarat. Incidența apoptozei celulelor acinare în pancreas la sfârșitul recuperării a fost mai mică la animalele tratate cu fumarat de tegomil.

Un studiu de toxicologie pe cale intravenoasă de 28 de zile cu metaboliții umani FA-TTEG-MMF și FA-TTEG nu a evidențiat niciun efect advers la o expunere corespunzătoare de 8 – 9,7 ori C_{max} la doza maximă recomandată la om (MRHD) a fumaratului de tegomil.

Au fost efectuate studii non-clinice la rozătoare, iepuri și maimuțe cu suspensie de dimetil fumarat (dimetil fumarat în hidroxipropil-metil-celuloză 0,8 %), administrată prin gavaj oral. Toxicitatea cronică la câini a fost evaluată prin administrare orală de capsule de dimetil fumarat.

Au fost observate modificări renale după administrare orală repetată de dimetil fumarat la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Regenerarea epiteliului tubular renal, specifică unor leziuni, a fost observată la toate speciile. Hiperplazia tubulară renală a fost observată la șobolani cu dozare pe tot parcursul vieții (studiu de 2 ani). La câini cărora li s-au administrat doze zilnice orale de dimetil fumarat timp de 11 luni, marja calculată pentru atrofia corticală a fost observată la valori de 3 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. La maimuțe cărora li s-au administrat doze zilnice orale de fumarat de dimetil timp de 12 luni, necroza celulară individuală a fost observată la valori de 2 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. Fibroza interstițială și atrofia corticală au fost observate la valori de 6 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. Nu se cunoaște semnificația acestor observații pentru om.

La nivelul testiculelor, a fost observată degenerarea epiteliului seminifer la șobolani și câini. Rezultatele au fost observate la aproximativ doza recomandată la șobolani și de 3 ori mai mult decât doza recomandată la câini (pe baza ASC). Nu se cunoaște semnificația acestor observații pentru om.

La nivelul prestomacului la șobolani și șoareci, au fost observate hiperplazie și hiperkeratoză de epiteliu scuamos, inflamație și papilom și carcinom cu celule scuamoase, în cadrul studiilor cu durată de 3 luni sau mai lungă. Prestomacul de la șoareci și șobolani nu are echivalent în anatomia umană.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra reproducerii și dezvoltării cu fumaratul de tegomil.

Administrarea orală a dimetil fumaratului la șobolanii masculi, în doze de 75, 250 și 375 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, nu a avut efecte asupra fertilității masculine, până la cea mai mare valoare a dozei testată (de cel puțin 2 ori mai mare decât doza recomandată, conform ASC). Administrarea orală a dimetil fumaratului la șobolanii femele, în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, continuând până în a 7-a zi de gestație, a indus scăderea numărului de stadii estrale per 14 zile și a crescut numărul animalelor cu diestru prelungit la cea mai mare valoare a dozei testate (de 11 ori doza recomandată, conform ASC).

Totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea sau numărul de fete viabili produși.

S-a constatat că dimetil fumaratul traversează placenta ajungând în sângele fetal, iar la șobolani și iepuri, generează un raport concentrație plasmatică fetală - concentrație plasmatică maternă de 0,48 până la 0,64 și 0,1 respectiv. Nu au fost observate malformații la șobolani sau iepuri, indiferent de doză. Administrarea orală de dimetil fumarat în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi la femelele de șobolan gestante în perioada organogenezei a condus la apariția de reacții adverse la mamă la doze de 4 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC, precum și scăderea greutateii fetale și întârzierea osificării (oasele metatarsiene și falangele membrelor posterioare) la doze de 11 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC. Scăderea greutateii fetale și întârzierea osificării au fost considerate consecințe ale toxicității materne (scăderea greutateii corporale și a consumului de alimente).

Administrarea orală a dimetil fumaratului în doze de 25, 75 și 150 mg/kg/zi la femelele de iepure gestante în perioada organogenezei nu a avut niciun efect asupra dezvoltării embrio-fetale și a condus la reducerea greutateii corporale materne la doze de 7 ori mai mari decât doza recomandată, precum și la creșterea incidenței avorturilor la doze de 16 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC.

Administrarea orală a dimetil fumaratului în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi la femelele de șobolan gestante în perioada de gestație și alăptare a condus la valori mai mici ale greutateii corporale la puii F1 și întârzieri ale maturării sexuale la masculii F1, la doze de 11 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC. Nu au existat efecte asupra fertilității la puii F1. Valorile scăzute ale greutateii corporale a puilor au fost considerate o consecință a toxicității materne.

Toxicitatea la animalele tinere

Nu au fost efectuate studii de toxicitate la animalele tinere cu fumarat de tegomil.

Două studii de toxicitate efectuate la șobolani tineri cu administrare orală zilnică de dimetil fumarat din ziua postnatală (ZPN) 28 la ZPN 90 până la 93 (echivalentul a aproximativ 3 ani și peste la om) au evidențiat toxicități similare ale organelor țintă, la nivelul rinichilor și al prestomacului, după cum au fost observate la animalele adulte. În primul studiu, dimetil fumaratul nu a afectat dezvoltarea, neurocomportamentul sau fertilitatea masculină și feminină până la cea mai mare valoare a dozei de 140 mg/kg/zi (aproximativ de 4,6 ori mai mare decât doza recomandată la om, conform datelor ASC limitate la copii și adolescenți). În mod similar, în cel de-al doilea studiu efectuat la șobolani masculi tineri nu au fost observate efecte asupra organelor și anexelor aparatului reproducător la valori ale dozelor de până la cea mai mare doză de dimetil fumarat de 375 mg/kg/zi (de aproximativ 15 ori mai mare decât ASC presupusă la doza recomandată la copii și adolescenți). Cu toate acestea, la șobolanii masculi tineri a fost evidențiată o scădere a conținutului mineral osos și a densității osoase la nivelul femurului și vertebrelor lombare. De asemenea, au fost observate modificări ale densitometriei osoase la șobolanii tineri în urma administrării orale de fumarat de diroximel, un alt ester al acidului fumaric care este metabolizat *in vivo* în același metabolit activ - monometil fumarat. Valoarea NOAEL pentru modificările densitometriei la șobolanii tineri este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât ASC prezumptivă la doza recomandată la copii și adolescenți. Este posibilă o relație între efectele asupra oaselor și scăderea greutateii corporale, dar nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect direct. Observațiile privind oasele au o relevanță limitată pentru pacienții adulți. Nu se cunoaște relevanța pentru pacienții pediatrici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei (microcomprimate cu film enteric)

Celuloză microcristalină (E460i)
Croscarmeloză sodică (E466)
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)
Hipromeloză (E464)
Hidroxipropil-celuloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Citrat de trietil (E1505)
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%
Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol
Oxid galben de fer (E172)

Capsula

Gelatină (E428)
Dioxid de titan (E171)
Albastru strălucitor FCF (E133)

Textul imprimat pe capsulă (cerneală albă)

Șelac
Hidroxid de potasiu
Dioxid de titan (E171)
Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD)

30 de luni

Blistere din oPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane din PEÎD

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Blistere din oPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD

Flacoane cu capace din polipropilenă prevăzute cu sistem de închidere securizată pentru copii și recipient cu desicant (un recipient pentru 174 mg și două recipiente pentru 348 mg).

Capsule gastrorezistente 174 mg: flacon cu 14 capsule gastrorezistente

Capsule gastrorezistente 348 mg: flacoane cu 56 sau 168 (3x56) capsule gastrorezistente

A nu se înghiți recipientul(ele) de desicant.

Blister din oPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu

Capsule gastrorezistente 174 mg: cutii cu 14 capsule gastrorezistente.

Capsule gastrorezistente 348 mg: cutii cu 56 capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE DE CARTON - FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 174,2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă
14 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți recipientul cu desicant. Recipientul trebuie să rămână în flacon până când toate capsulele sunt administrate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1947/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETĂ - FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 174,2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă
14 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți recipientul cu desicant. Recipientul trebuie să rămână în flacon până când toate capsulele sunt administrate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1947/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE EXTERIOARĂ - BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 174,2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă
14 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1947/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE DE CARTON - FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de dimetil 348,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente
56 capsule gastrorezistente
168 capsule gastrorezistente (3x56)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți recipientul cu desicant. Recipientul trebuie să rămână în flacon până când toate capsulele sunt administrate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETĂ - FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de dimetil 348,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă
56 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți recipientele de desicant. Recipientele trebuie să rămână în flacon până când toate capsulele sunt administrate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE EXTERIOARĂ - BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 348,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă
56 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(E) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1947/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente, fumarat de tegomil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente
tegomil fumarat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

RIULVY 174 mg capsule gastrorezistente
RIULVY 348 mg capsule gastrorezistente
fumarat de tegomil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este RIULVY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RIULVY
3. Cum să luați RIULVY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RIULVY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RIULVY și pentru ce se utilizează

Ce este RIULVY

RIULVY este un medicament care conține substanța activă denumită **fumarat de tegomil**.

Pentru ce se utilizează RIULVY

RIULVY se utilizează pentru tratarea sclerozei multiple (SM) de tip recurent-remisive la pacienții cu vârsta de 13 ani și peste.

SM este o afecțiune pe termen lung, care implică sistemul nervos central (SNC), inclusiv creierul și măduva spinării. SM recurent-remisivă se caracterizează prin crize repetate (recăderi) cu simptome care vizează sistemul nervos central. Simptomele variază de la un pacient la altul dar includ, de obicei, dificultăți de mers, pierdere a echilibrului și tulburări de vedere (de exemplu vedere neclară sau vedere dublă). Aceste simptome pot dispărea complet la încheierea episodului de recădere, dar unele probleme pot persista.

Cum acționează RIULVY

RIULVY pare să acționeze oprind sistemul de apărare al organismului să mai provoace leziuni la nivelul creierului și măduvei spinării. Acest mecanism poate ajuta și la întârzierea agravării ulterioare a SM.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RIULVY

Nu luați RIULVY

- **dacă sunteți alergic la fumarat de tegomil, la substanțe asociate (denumite fumarați sau esteri ai acidului fumaric) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).**
- dacă sunteți suspectat că aveți o infecție cerebrală rară numită leucoencefalopatie

multifocală progresivă (LMP) sau dacă LMP a fost confirmată.

Atenționări și precauții

RIULVY vă poate afecta **numărul celulelor albe din sânge, rinichii și ficatul**. Înainte de a începe să luați RIULVY, medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge pentru a determina numărul de celule albe din sânge și va verifica dacă rinichii și ficatul funcționează corect. Medicul dumneavoastră le va testa periodic în timpul tratamentului. Dacă numărul celulelor albe din sânge scade în timpul tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare efectuarea de analize suplimentare sau întreruperea tratamentului.

Dacă credeți că SM vi se înrăutățește (de exemplu, slăbiciune sau modificări ale vederii) sau dacă observați orice simptome noi, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece acestea pot fi simptomele unei infecții cerebrale rare numită LMP. LMP este o afecțiune gravă, care poate duce la dizabilitate severă sau deces.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua RIULVY dacă aveți:

- boală severă de **rinichi**
- boală severă de **ficat**
- o boală de **stomac** sau **intestinală**
- o **infecție** gravă (de exemplu, pneumonie)

În timpul tratamentului cu RIULVY poate apărea herpes zoster (zona zoster). În unele cazuri au apărut complicații grave. **Trebuie să informați medicul dumneavoastră** imediat dacă suspectați că aveți orice simptome de zona zoster.

A fost raportată o afecțiune renală rară, însă gravă, numită sindromul Fanconi la un medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric, utilizat pentru tratarea psoriazisului (o boală a pielii). Dacă observați că urinați mai des, vă este sete mai frecvent și beți mai mult decât în mod normal, mușchii dumneavoastră par mai slabi, vă fracturați un os sau, pur și simplu aveți dureri, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil, pentru a putea fi investigat în continuare.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 13 ani, deoarece nu sunt disponibile date pentru această grupă de vârstă.

RIULVY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special:

- medicamente care conțin **esteri de acid fumaric** (fumarați), utilizați pentru tratarea psoriazisului;
- **medicamente care afectează sistemul imun al organismului, inclusiv chimioterapie, imunosupresoare sau alte medicamente utilizate pentru tratarea SM;**
- **medicamente care afectează rinichii, incluzând unele antibiotice** (utilizate pentru tratarea infecțiilor), „**comprimate pentru eliminarea apei**“ (*diuretice*), **anumite tipuri de medicamente împotriva durerii** (de exemplu ibuprofen și alte medicamente anti-inflamatoare similare și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală) și medicamente care conțin litium
- administrarea RIULVY împreună cu anumite tipuri de vaccinuri (*vaccinuri vii*) vă poate cauza declanșarea unei infecții și, prin urmare, acest lucru trebuie evitat. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă trebuie administrate alte tipuri de vaccinuri (*vaccinuri inactivate*).

RIULVY împreună cu alcool

Consumul unei cantități mai însemnate (mai mult de 50 ml) de băuturi alcoolice tari (peste 30% alcool în procente de volum, adică băuturi spirtoase) trebuie evitat în intervalul de o oră după ce luați RIULVY, deoarece alcoolul poate interacționa cu acest medicament. Aceasta poate cauza inflamația

stomacului (*gastrită*), în special la persoanele care au tendința de a dezvolta gastrită.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Informațiile privind efectele acestui medicament asupra fătului, dacă este utilizat în timpul sarcinii, sunt limitate. Nu utilizați RIULVY dacă sunteți gravidă decât dacă ați discutat despre acest lucru cu medicul dumneavoastră și dacă acest medicament este în mod categoric necesar pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța activă din RIULVY trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu RIULVY. Aceasta implică compararea beneficiului pe care-l aduce alăptarea pentru copilul dumneavoastră cu beneficiul pe care îl aduce tratamentul pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca RIULVY să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

RIULVY conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați RIULVY

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială:

Doza inițială recomandată este de 174 mg, de două ori pe zi.

Luați această doză inițială în primele 7 zile, apoi luați doza obișnuită.

Doza obișnuită:

Doza de întreținere recomandată este de 348 mg, de două ori pe zi.

RIULVY este pentru administrare orală.

Înghițiți fiecare capsulă întreagă, cu puțină apă. Nu divizați, zdrobiți, dizolvați, sugeți sau mestecați capsula, întrucât aceste manevre pot spori unele reacții adverse.

Luați RIULVY cu alimente – acest lucru poate ajuta la reducerea unora dintre cele mai frecvente reacții adverse (enumerate la punctul 4).

Dacă luați mai mult RIULVY decât trebuie

Dacă ați luat prea multe capsule, **discutați imediat cu medicul dumneavoastră**. Este posibil să aveți reacții adverse similare cu cele descrise la punctul 4 de mai jos.

Dacă uitați să luați RIULVY

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată sau omisă.

Puteți să luați doza uitată doar dacă intervalul de timp până la administrarea dozei următoare este de cel puțin 4 ore. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză, conform programării.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

LMP și număr scăzut de limfocite

Frecvența LMP nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile (cu frecvență necunoscută).

RIULVY poate reduce numărul limfocitelor (un tip de celulă albă din sânge). Prezența unui număr redus de limfocite pe durata unei perioade lungi de timp poate crește riscul de infecție, inclusiv riscul unei infecții rare la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP poate duce la dizabilități severe sau deces. LMP a apărut după 1 până la 5 ani de tratament și, prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze în continuare celulele albe din sânge, pe tot parcursul tratamentului și trebuie să rămâneți atent la orice potențiale simptome de LMP, așa cum este descris mai jos. Riscul de LMP poate fi mai mare dacă ați luat anterior un medicament care afectează funcționalitatea sistemului imun al organismului dumneavoastră.

Simptomele LMP pot fi similare unei recidive de SM. Printre simptome se numără apariția sau agravarea stării de slăbiciune pe o parte a corpului, mișcări nesigure, modificări de vedere, modificări ale funcției cognitive sau memoriei, o stare de confuzie sau modificări de personalitate ori dificultăți de vorbire și de comunicare, cu durata de mai multe zile.

Prin urmare, dacă credeți că scleroza multiplă vi se înrăutățește sau dacă observați orice simptome noi în timpul tratamentului cu RIULVY, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. De asemenea, vorbiți cu partenerul dumneavoastră sau cu persoanele care vă îngrijesc și informați-le despre tratamentul dumneavoastră. S-ar putea să apară simptome pe care dumneavoastră nu le percepeți.

→ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome**

Reacții alergice severe

Frecvența reacțiilor alergice severe nu poate fi estimată din datele disponibile (cu frecvență necunoscută).

Înroșirea feței sau a corpului (*hiperemie*) este o reacție adversă foarte frecventă. Totuși, dacă înroșirea feței este însoțită de erupții roșiatice pe piele sau urticarie și prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii (*angioedem*)
- respirație șuierătoare, respirație greoaie sau dificultăți de respirație (*dispnee, hipoxie*)
- amețeli sau pierdere a conștienței (*hipotensiune arterială*)

aceasta poate reprezenta o reacție alergică severă (*anafilaxie*)

→ **Încetați să mai luați RIULVY și adresați-vă imediat medicului**

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- înroșire a feței sau a corpului, senzație de căldură, fierbințeală, senzație de arsură sau mâncărime (*hiperemie*)
- scaune moi (*diaree*)
- greață (*senzație de rău*)
- dureri de stomac sau crampe stomacale

→ **Luarea medicamentului împreună cu alimente** poate ajuta la reducerea reacțiilor adverse enumerate mai sus.

Substanțele numite cetone, care sunt produse în mod natural în organism, apar foarte des în testele de urină în timpul tratamentului cu RIULVY.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre modul în care pot fi gestionate aceste reacții adverse. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza. Nu vă reduceți doza decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a țesutului care căptușește intestinul (*gastroenterită*)
- vărsături (*stare de rău*)
- indigestie (*dispepsie*)
- inflamație a țesutului care căptușește stomacul (*gastrită*)
- tulburări gastrointestinale
- senzație de arsură
- înroșire a pielii, senzație de căldură
- mâncărimi pe piele (*prurit*)
- erupție cutanată trecătoare
- pete de culoare roșie sau roz pe piele (*eritem*)
- cădere a părului (alopecie)

Reacții adverse care ar putea să se vadă în rezultatele testelor de sânge sau urină

- numere scăzute ale celulelor albe din sânge (*limfopenie, leucopenie*). Scăderea numărului de celule albe din sânge poate însemna reducerea capacității organismului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile. Dacă aveți o infecție gravă (de exemplu pneumonie), discutați imediat cu medicul dumneavoastră
- proteine (*albumine*) în urină
- creștere a valorilor enzimelor ficatului (*ALT, AST*) în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 dintre 100 de persoane)

- reacții alergice (*hipersensibilitate*)
- reducere a numărului de trombocite

Rare (pot afecta până la 1 dintre 1 000 de persoane)

- inflamație hepatică și creștere a valorilor enzimelor ficatului (*ALT sau AST în asociere cu bilirubina*)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- herpes zoster (zona zoster) cu simptome precum apariția de vezicule, senzație de arsură, mâncărime sau durere la nivelul pielii, de obicei pe o parte a zonei superioare a corpului sau a feței, și alte simptome, cum sunt febră și slăbiciune în primele etape ale infecției, urmate de amorțeală, mâncărime sau pete roșii, cu durere severă
- scurgeri nazale (*rinoree*)

Copii (cu vârsta de 13 ani și peste) și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate mai sus sunt valabile și în cazul copiilor și adolescenților.

Unele reacții adverse au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți, de exemplu durere de cap, durere de stomac sau crampe stomacale, vărsături (stare de rău), durere de gât, tuse și dureri menstruale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RIULVY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon sau blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru flacoanele din PEÎD: A nu se înghiți recipientele cu desicant. Recipientul(ele) trebuie să rămână în flacon până când toate capsulele sunt administrate.

Pentru flacoanele din PEÎD: Acest medicament nu necesită condiții de temperatură specială de păstrare.

Pentru blisterele din Al/Al: A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RIULVY

- Substanța activă este fumarat de tegomil.
RIULVY 174 mg: fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 174 mg.
RIULVY 348 mg: fiecare capsulă gastrorezistentă conține fumarat de tegomil 348 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină (E461i), croscarmeloză sodică (E466) (practic “fără sodiu”, vezi punctul 2), talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (E470c), talc, hipromeloză (E464), hidroxipropil-celuloză (E463), citrat de trietil (E1505) copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), alcool polivinilic (E1203), macrogol, gelatină (E428), dioxid de titan (E171), albastru strălucitor FCF (E133), oxid galben de fer (E172), Șelac, hidroxid de potasiu, propilenglicol (E1520).

Cum arată RIULVY și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD

Capsulele gastrorezistente RIULVY 174 mg sunt de culoare alb opac și albastru deschis opac și sunt inscripționate cu „174”, fiind disponibile în cutii care conțin 14 capsule gastrorezistente, cu un recipient de desicant per flacon.

Capsulele gastrorezistente RIULVY 348 mg sunt opace, de culoare albastru deschis, și sunt inscripționate cu „348”, fiind disponibile în cutii care conțin 56 sau 168 capsule gastrorezistente, cu două recipiente de desicant per flacon.

A nu se înghiți recipientul(ele) de desicant.

Blister din oPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu

Capsulele gastrorezistente RIULVY 174 mg sunt de culoare alb opac și albastru deschis opac și sunt inscripționate cu „174”, fiind disponibile în cutii care conțin 14 capsule gastrorezistente.

Capsulele gastrorezistente RIULVY 348 mg sunt opace, de culoare albastru deschis, și sunt inscripționate cu „348”, fiind disponibile în cutii care conțin 56 capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

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

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente:

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