

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu (174 mg tegomil-fumarátu zodpovedá 120 mg dimetyl-fumarátu).

RIULVY 348 mg gastrorezistentné tvrdé kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu. (348 mg tegomil-fumarátu zodpovedá 240 mg dimetyl-fumarátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Svetlomodré a biele tvrdé gastrorezistentné želatínové kapsuly veľkosti 0 s rozmerom približne 21 mm, na tele ktorých je bielym atramentom vytlačené „174“, obsahujúce bledožlté minitablety.

348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Svetlomodré tvrdé gastrorezistentné želatínové kapsuly veľkosti 00 s rozmerom približne 24 mm, na tele ktorých je bielym atramentom vytlačené „348“, obsahujúce bledožlté minitablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RIULVY je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú roztrúsenú sklerózu s relaps-remitujúcim priebehom (*relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex*, RRSM).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania-

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Začiatočná dávka je 174 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 348 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Ak pacient vynechá dávku, nesmie užiť dvojnásobnú dávku. Pacient môže užiť vynechanú dávku len v prípade, že medzi dávkami je odstup 4 hodiny. V opačnom prípade má pacient čakať až na ďalšiu plánovanú dávku.

Dočasné zníženie dávky na 174 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt začervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Do 1 mesiaca je potrebné obnoviť odporúčanú udržiavaciu dávku 348 mg dvakrát denne.

Tegomil-fumarát je potrebné užívať s jedlom (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť začervenanie alebo gastrointestinálne nežiaduce reakcie, môže užívanie tegomil-fumarátu s jedlom zlepšiť jeho tolerovanie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Do klinických štúdií s tegomil-fumarátom bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 55 rokov a starších, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, preto sa nedá určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Na základe spôsobu účinku liečiva nie sú teoretické dôvody na požiadavku úpravu dávky u starších osôb.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Tegomil-fumarát nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Na základe klinických farmakologických štúdií nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov je rovnaké. Aktuálne dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku do 13 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula ani jej obsah sa nesmie drviť, deliť, rozpúšťať, cmúľať či žuť, keďže enterosolventný obal minitabliet zabraňuje dráždivým účinkom na črevá.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Suspektná alebo potvrdená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tegomil-fumarát a dimetyl-fumarát sa po perorálnom podaní metabolizujú na monometyl-fumarát (pozri časť 5.2). Predpokladá sa, že riziká spojené s tegomil-fumarátom sú podobné rizikám, ktoré boli hlásené pre dimetyl-fumarát, aj keď nie všetky riziká uvedené nižšie boli pozorované špecificky pre tegomil-fumarát..

Krvné/laboratórne testy

Funkcia obličiek

V klinických skúšaní boli u pacientov liečených dimetyl-fumarátom pozorované zmeny v renálnych laboratórnych testoch (pozri časť 4.8). Klinické dôsledky týchto zmien nie sú známe. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a vyšetrenie moču)

pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Funkcia pečene

Liečba dimetyl-fumarátom môže spôsobiť liekom indukované poškodenie pečene, vrátane zvýšenia hladín pečenejých enzýmov (≥ 3 -násobok horného limitu normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu (≥ 2 ULN). Čas nástupu môže byť niekoľko dní, niekoľko týždňov alebo dlhšie. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

Lymfocyty

U pacientov liečených tegomil-fumarátom sa môže vyvinúť lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby je potrebné vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov.

Ak je počet lymfocytov pod hranicou normálnych hodnôt, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby. Tegomil-fumarát nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba tegomil-fumarátom sa nesmie začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začatí liečby je nutné vyšetriť krvný obraz, vrátane lymfocytov, každé 3 mesiace.

U pacientov s lymfopéniou sa odporúča zvýšený dohľad z dôvodu zvýšeného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) nasledovne:

- U pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov, sa má liečba prerušiť.
- U pacientov s trvalým miernym poklesom počtu lymfocytov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť pomer prínosu/rizika liečby.
- U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (*lower limit of normal*, LLN), ako je definovaný referenčným rozmedzím v miestnom laboratóriu, sa odporúča pravidelné monitorovanie absolútneho počtu lymfocytov. Do úvahy je potrebné vziať ďalšie faktory, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť individuálne riziko PML (pozri časť o PML nižšie).

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia pacienta (pozri časť 5.1). Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby tegomil-fumarátom po jej prerušení vychádzať z klinického posúdenia.

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Pred začatím liečby má byť k dispozícii výsledok východiskového MRI vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) na porovnanie. Potreba ďalšieho MRI vyšetrenia sa má zvážiť v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zvážiť v rámci zvýšeného sledovania pacientov so zvýšeným rizikom PML. V prípade klinického podozrenia na PML sa má MRI urobiť ihneď na diagnostické účely.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML bola hlásená u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu.

Pri liečbe dimetyl-fumarátom a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s lymfopéniou (počet lymfocytov nižší ako LLN) vyskytli prípady PML. Zdá sa, že dlhotrvajúca, mierna až ťažká

lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe liekom dimetylfumarát, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s miernou lymfopéniou.

Ďalšie faktory, ktoré by mohli prispievať k zvýšeniu rizika PML u pacientov s lymfopéniou, sú:

- dĺžka liečby tegomil-fumarátom. Prípady PML sa vyskytli približne po 1 až 5 rokoch liečby, presná súvislosť s dĺžkou liečby však nie je známa.
- výrazné zníženie počtu CD4+ T-lymfocytov a hlavne počtu CD8+ T-lymfocytov, ktoré sú dôležité pre imunitnú obranu (pozri časť 4.8), a
- predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba (pozri nižšie).

Lekári majú zhodnotiť zdravotný stav svojich pacientov, aby určili, či príznaky naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, či sú tieto príznaky typické pre SM alebo prípadne naznačujú PML.

Pri prvom prejave alebo príznaku, ktorý naznačuje PML, sa má dimetyl-fumarát vysadiť a musia sa vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia, vrátane stanovenia DNA vírusu JCV v mozgovomiechovom moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR) .. Príznaky PML sa môžu podobáť relapsu SM. Typické príznaky spájané s PML sú rôzne, vyvíjajú sa niekoľko dní až týždňov a zahŕňajú postupnú slabosť jednej polovice tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti. Lekári majú byť zvlášť obozretní pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o svojej liečbe informovali svojho partnera alebo opatrovateľov, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protilátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protilátky proti vírusu JCV (za prítomnosti normálneho počtu lymfocytov) nevylučuje možnosť následnej infekcie JCV.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, liečbu tegomil-fumarátom je potrebné natrvalo ukončiť.

Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresívne alebo imunomodulačné terapie

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť tegomil-fumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených tegomil-fumarátom je možný.

Prípady PML sa vyskytli u pacientov s rizikom PML predtým liečených natalizumabom. Lekári si majú byť vedomí, že v prípadoch PML, ktoré sa vyskytli po nedávnom ukončení liečby natalizumabom nemusí byť prítomná lymfopénia.

Okrem toho sa väčšina potvrdených prípadov PML pri liečbe dimetyl-fumarátom vyskytla u pacientov s predchádzajúcou imunomodulačnou liečbou.

Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na tegomil-fumarát je potrebné brať do úvahy polčas a mechanizmus účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívácie SM. Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred nasadením tegomil-fumarátu a pravidelne v priebehu liečby (pozri Krvné/laboratórne testy vyššie).

Ťažká porucha funkcie obličiek alebo pečene

Tegomil-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Preto je pri zvažovaní liečby u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Ťažké aktívne gastrointestinálne ochorenie

Tegomil-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažným aktívnym gastrointestinálnym ochorením. Preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Začervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom zaznamenané začervenanie. U väčšiny pacientov bolo začervenanie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že začervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov postihnutých netolerovateľným začervenaním môže byť prospešný krátky liečebný cyklus kyselinou acetylsalicylovou bez gastrozistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť začervnenia počas dávkovacieho obdobia znížili.

Troja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetyl-fumarátom v klinických skúšaniach mali závažné príznaky začervnenia, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto nežiaduce reakcie neboli život ohrozujúce, ale viedli k hospitalizácii. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade ťažkých reakcií začervnenia (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakcie

Po podaní dimetyl-fumarátu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady anafylaxie/anafylaktoidnej reakcie. Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, hypoxiu, hypotenziu, angioedém, vyrážku alebo urtikáriu. Mechanizmus anafylaxie indukovanej dimetyl-fumarátom nie je známy.

Tieto reakcie sa väčšinou vyskytujú po prvej dávke, ale môžu sa tiež vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby a môžu byť závažné a život ohrozujúce. Pacientov je potrebné poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo príznakov anafylaxie prestali tegomil-fumarát užívať a okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Liečba sa nemá znovu nasadiť (pozri časť 4.8).

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaniach III. fázy bol výskyt infekcií (60 % v porovnaní s 58 %) a závažných infekcií (2 % v porovnaní s 2 %) podobný u pacientov liečených dimetyl-fumarátom ako u pacientov na placebe, v uvedenom poradí.

Avšak vzhľadom na imunomodulačné vlastnosti tegomil-fumarátu (pozri časť 5.1), ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby tegomil-fumarátom a pred opätovným začatím liečby je potrebné prehodnotiť jej prínosy a riziká. Pacientov liečených tegomil-fumarátom je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba tegomil-fumarátom nesmie začať, kým sa infekcia (infekcie) nevylieči (nevyliečia).

Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov s počtom lymfocytov $< 0,8 \times 10^9/l$ alebo $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.8). Ak liečba pokračuje aj pri stredne ťažkej až ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií, vrátane PML, nemôže byť vylúčené (pozri časť 4.4 podčasť PML).

Infekcie vyvolané vírusom *herpes zoster*

Počas užívania dimetyl-fumarátu sa vyskytli prípady *herpes zoster*. Väčšina prípadov nebola závažná, boli však hlásené aj závažné prípady zahŕňajúce diseminovaný *herpes zoster*, *herpes zoster ophthalmicus*, *herpes zoster oticus*, infekciu nervového systému spôsobenú vírusom *herpes zoster*, *herpes zoster meningoencephalitis* a *herpes zoster meningomyelitis*. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. U pacientov užívajúcich dimetyl-fumarát je potrebné monitorovať prejavy a príznaky infekcie *herpes zoster*, najmä v prípadoch, keď je hlásený súčasný výskyt lymfocytopénie. V

případe výskytu infekcie *herpes zoster* je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii *herpes zoster*. U pacientov so závažnými infekciami zvážte prerušenie liečby do vymiznutia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba sa má začať postupne za účelom zníženia výskytu začervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetyl-fumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby tegomil-fumarátom sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia funkcie obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť súbežného výskytu s hypofosfatémiou). Progresia môže zahŕňať príznaky ako je polyúria, polydipsia a proximálna svalová slabosť. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v sére a únavové zlomeniny kostí.

Dôležité je, že Fanconiho syndróm sa môže vyskytnúť bez zvýšených hladín kreatinínu alebo zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm a je potrebné vykonať príslušné vyšetrenia.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil je kvalitatívne podobný u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými, a preto sa upozornenia a opatrenia vzťahujú aj na pediatrických pacientov. Kvantitatívne rozdiely v bezpečnostnom profile sú uvedené v časti 4.8.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antineoplastická, imunosupresívna alebo kortikosteroidná liečba

Tegomil-fumarát nebol skúšaný v kombinácii s antineoplastickou alebo imunosupresívnou liečbou, preto je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť. V klinických štúdiách s roztrúsenou sklerózou liečba relapsov krátkodobo súbežne podávanými intravenóznymi kortikosteroidmi nebola spojená s klinicky relevantným nárastom infekcií.

Vakcíny

Je možné zvážiť súbežné podanie neživých očkovacích látok podľa národných očkovacích schém počas liečby tegomil-fumarátom. V klinickej štúdii zahŕňajúcej celkom 71 pacientov s roztrúsenou sklerózou s relaps-remitujúcim priebehom dosiahli pacienti, ktorí dostávali dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne počas najmenej 6 mesiacov ($n = 38$) alebo nepegylovaný interferón počas najmenej 3 mesiacov ($n = 33$), porovnateľnú imunitnú odpoveď (definovanú ako ≥ 2 -násobný vzostup titra protilátok po očkovaní oproti hodnote pred očkovaním) na podanie tetanového toxoidu (tzv. *recall antigénu*) a konjugovanej polysacharidovej vakcíny proti meningokoku C (neoantigén), zatiaľ čo imunitná odpoveď na rôzne sérotypy nekongugovanej 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny (antigén nezávislý na T-lymfocytoch) sa v oboch liečebných skupinách odlišovala. Pozitívna imunitná odpoveď, definovaná ako ≥ 4 -násobný vzostup titra protilátok na tieto tri očkovacie látky, sa dosiahla u menšieho počtu pacientov v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné

rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a polysacharid pneumokoka sérotypu 3 v prospech nepegylovaného interferónu.

O účinnosti a bezpečnosti podania živých atenuovaných vakcín u pacientov liečených tegomil-fumarátom nie sú dostupné žiadne klinické údaje. U živých vakcín môže byť zvýšené riziko klinickej infekcie a pacientom liečeným tegomil-fumarátom nemajú byť podávané, okrem zriedkavých prípadov, keď toto potenciálne riziko pre jednotlivca je považované za menšie ako riziko vyplývajúce z nezaočkovania.

Ďalšie deriváty kyseliny fumarovej

Počas liečby je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu derivátov kyseliny fumarovej (topicky alebo systémovo, napr. dimetyl-fumarát).

U ľudí je dimetyl-fumarát intenzívne metabolizovaný esterázami ešte skôr, ako vstúpi do systémovej cirkulácie a jeho ďalšie metabolizovanie prebieha cez cyklus trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V *in vitro* štúdiách inhibície a indukcie CYP, štúdií P-glykoproteínu ani v štúdiách proteínovej väzby dimetyl-fumarátu a monometyl-fumarátu (primárny metabolit tegomil-fumarátu a dimetyl-fumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z interakcií liekov.

Účinky iných látok na dimetyl-fumarát

Lieky bežne používané u pacientov so sklerózou multiplex, ako intramuskulárny interferón beta-1a a glatiramer-acetát, boli klinicky testované pre potenciálne interakcie s dimetyl-fumarátom a nezmenili farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu.

Dôkaz zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačuje, že začervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi podávanie 325 mg (alebo ekvivalentného množstva) kyseliny acetylsalicylovej bez gastrozistentného obalu 30 minút pred podaním dimetyl-fumarátu počas 4 dní a počas 4 týždňov, v uvedenom poradí, neovplyvnilo farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu. U pacientov s roztrúsenou sklerózou s relaps-remitujúcim priebehom je potrebné pred súbežným podaním tegomil-fumarátu s kyselinou acetylsalicylovou zvážiť potenciálne riziká, spájané s touto liečbou. Dlhodobé (> 4 týždne) nepretržité podávanie kyseliny acetylsalicylovej sa neskúmalo (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežná liečba nefrotoxickými liekmi (ako aminoglykozidy, diuretiká, nesteroidové antiflogistiká alebo lítium) môže zvýšiť potenciálne renálne nežiaduce reakcie (napr. proteinúria, pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich tegomil-fumarát (pozri časť 4.4 Krvné/laboratórne testy).

Konzumovanie malých množstiev alkoholu nemalo vplyv na expozíciu dimetyl-fumarátu a nebolo spojené s nárastom nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu veľkého množstva silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia dimetyl-fumarátu, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Účinky dimetyl-fumarátu na iné látky

Aj keď neboli študované s tegomil-fumarátom, *in vitro* štúdie indukcie CYP nepreukázali interakciu medzi tegomil-fumarátom a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie dimetyl-fumarátu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu v expozícii perorálnej antikoncepcii. Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv tegomil-fumarátu na ich expozíciu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie s dimetyl-fumarátom sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tegomil-fumarátu u gravidných žien. Pre ďalšie liečivo dimetyl-fumarát je k dispozícii malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) na základe registra gravidít a spontánných hlásení po uvedení lieku na trh. V registri gravidít pre dimetyl-fumarát bolo zdokumentovaných 289 prospektívne zozbieraných ukončených gravidít u pacientok so SM vystavených dimetyl-fumarátu. Medián trvania expozície dimetyl-fumarátu bol 4,6 gestačného týždňa, pričom po šiestom gestačnom týždni (44 ukončených gravidít) bola expozícia obmedzená. Expozícia dimetyl-fumarátu počas takejto skorej fázy gravidity nenaznačuje žiadnu malformáciu alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu v porovnaní s bežnou populáciou. Riziko dlhšej expozície dimetyl-fumarátu alebo expozície v neskorších štádiách gravidity nie je známe.

Štúdie s dimetyl-fumarátom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tegomil-fumarátu počas gravidity. Tegomil-fumarát je potrebné užívať počas gravidity iba v prípade, ak je jednoznačne potrebný a potenciálny prínos liečby prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tegomil-fumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu tegomil-fumarátom, je potrebné urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch tegomil-fumarátu na ľudskú fertilitu. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by s podávaním dimetyl-fumarátu vzrastalo riziko zníženia fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tegomil-fumarát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Po perorálnom podaní sa tegomil-fumarát a dimetyl-fumarát rýchlo metabolizujú na monometyl-fumarát predtým, ako sa dostanú do systémového obehu, a nežiaduce reakcie sú podobné, keď prebehne metabolizácia.

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú začervenanie (35 %) a gastrointestinálne príhody [t. j. hnačka (14 %), žalúdočná nevoľnosť (12 %), bolesť brucha (10 %), bolesť v hornej časti brucha (10 %)]. Začervenanie a gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom začervenania a gastrointestinálnych príhod môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby (výskyt u > 1 %) u pacientov liečených dimetyl-fumarátom boli začervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách dostávalo dimetyl-fumarát 2 513 pacientov počas až 12 rokov s celkovou expozíciou ekvivalentnou 11 318 pacientorokom. Celkovo

1 169 pacientov bolo liečených dimetyl-fumarátom aspoň 5 rokov a 426 pacientov bolo liečených dimetyl-fumarátom aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických štúdií, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánných hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané v podobe MedDRA preferovaných termínov podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	Herpes zoster	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopénia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia	Neznáme
	Dyspnoe	Neznáme
	Hypoxia	Neznáme
	Hypotenzia	Neznáme
	Angioedém	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté
Poruchy ciev	Začervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Poruchy trávenia	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz	Časté
	Poškodenie pečene indukované liekom	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté

Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Začervenanie

V placebom kontrolovaných štúdiách bol výskyt začervenania (34 % v porovnaní s 4 %) a nával tepla (7 % v porovnaní s 2 %) zvýšený u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom, v uvedenom poradí. Začervenanie je obvykle opisované ako začervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, začervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Začervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom začervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov s výskytom začervenania išlo o príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončilo liečbu pre reakcie začervenania. Výskyt závažných prípadov začervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinálne

Výskyt gastrointestinálnych príhod (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolesť v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolesť brucha [9 % oproti 4 %], vracanie [8 % oproti 5 %] a dyspepsia [5 % oproti 3 %]) bol zvýšený u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, v uvedenom poradí. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom gastrointestinálnych príhod môže k týmto príhodám dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne nežiaduce reakcie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Štyri percentá (4 %) pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončili liečbu pre gastrointestinálne príhody. Výskyt závažných gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

Na základe údajov z placebom kontrolovaných štúdií mala väčšina pacientov so zvýšenou koncentráciou hepatálnych transamináz koncentrácie < 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN). Častejší výskyt zvýšenia hepatálnych transamináz u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom bol pozorovaný primárne počas prvých 6 mesiacov liečby. Zvýšenie koncentrácie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) $\geq$ 3-násobku horného limitu normálnych hodnôt (ULN), v uvedenom poradí, bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebe a u 6 % a 2 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov, a podobne aj u pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo na placebe. V placebom kontrolovaných štúdiách nebolo pozorované zvýšenie transamináz na $\geq$ 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu na > 2-násobok ULN.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní dimetyl-fumarátu hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov a prípady poškodenia pečene indukované liekom (zvýšenie hladín transamináz $\geq$ 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN), ktoré ustúpili po prerušení liečby.

Lymfopénia

V placebom kontrolovaných štúdiách mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne hodnoty lymfocytov. Počas liečby dimetyl-fumarátom priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovému stavu. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v intervale normy. Počty lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u < 1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Počty lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$ boli pozorované u 1 pacienta liečeného dimetyl-fumarátom a u žiadneho pacienta na placebe.

V klinických štúdiách (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto štúdiách ako $< 0,91 \times 10^9/l$). Mierna lymfopénia (počet $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $< 0,91 \times 10^9/l$) bol pozorovaný u 28 % pacientov; stredne závažná lymfopénia (počet $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) pretrvávanie aspoň šesť mesiacov sa pozorovalo u 11 % pacientov; závažná lymfopénia (počet $< 0,5 \times 10^9/l$) pretrvávanie najmenej šesť mesiacov bolo pozorované v 2 % pacientov. V skupine so závažnou lymfopéniou pri pokračujúcej liečbe zostal počet lymfocytov väčšinou na úrovni $< 0,5 \times 10^9/l$.

Okrem toho sa v nekontrolovanej, prospektívnej štúdii po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby dimetyl-fumarátom ($n = 185$) počty CD4⁺ T-lymfocytov mierne (počet $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až $< 0,4 \times 10^9/l$) alebo výrazne ($< 0,2 \times 10^9/l$) znížili až u 37 % alebo 6 % pacientov, pričom počet CD8⁺ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom $< 0,2 \times 10^9/l$ a 25 % pacientov s počtom $< 0,1 \times 10^9/l$. V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod spodnou hranicou normálu (*lower limit of normal*, LLN), monitorovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri liečbe dimetyl-fumarátom boli hlásené prípady infekcií Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV) spôsobujúcich progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie. V jednom klinickom skúšaní sa u jedného pacienta, ktorý užíval dimetyl-fumarát vyvinula PML pri dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénii (počet lymfocytov prevažne $< 0,5 \times 10^9/l$ po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri stredne ťažkej a miernej lymfopénii ($> 0,5 \times 10^9/l$ až < LLN, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

V niekoľkých prípadoch PML s určením podskupín T-buniek v čase diagnózy PML sa zistilo, že počet CD8⁺ T-lymfocytov klesol na $< 0,1 \times 10^9/l$, kým zníženie počtu CD4⁺ T-lymfocytov bolo rôzne (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) a viac korelovalo s celkovou závažnosťou lymfopénie ($< 0,5 \times 10^9/l$ až < LLN). Následkom toho sa u týchto pacientov zvýšil pomer CD4⁺/CD8⁺.

Zdá sa, že dlhotrvajúca, mierna až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom, no PML sa vyskytla aj u pacientov s miernou lymfopéniou. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh väčšina prípadov PML vyskytla u pacientov vo veku > 50 rokov.

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s dimetyl-fumarátom boli hlásené infekcie vyvolané vírusom *herpes zoster*. V dlhodobej predĺženej štúdii, v ktorej sa dimetyl-fumarátom liečilo 1 736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac udalostí *herpes zoster*, pričom 42 % bolo miernych, 55 % stredne ťažkých a 3 % ťažkých. Čas do nástupu od prvej dávky dimetyl-fumarátu sa pohyboval od približne 3 mesiacov do 10 rokov. U štyroch pacientov sa vyskytli závažné udalosti, a všetky boli vyriešené. Väčšina účastníkov štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom *herpes zoster*, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou normálnej hodnoty. U väčšiny účastníkov so súčasným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne ťažká alebo ťažká. Po uvedení lieku na trh nebola väčšina prípadov výskytu infekcie vyvolanej vírusom *herpes zoster* závažná a infekcia po liečbe ustúpila. K dispozícii sú len obmedzené údaje o absolútnom počte

lymfocytov (*absolute lymphocyte count, ALC*) u pacientov s infekciou vyvolanou vírusom *herpes zoster* po uvedení lieku na trh. Z hlásení však vyplýva, že sa u väčšiny pacientov vyskytla stredne ťažká ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo ťažká ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) lymfopénia (pozri časť 4.4).

Laboratórne abnormality

V placebom kontrolovaných štúdiách boli koncentrácie ketónov v moči (1+ alebo vyššie) vyššie u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (45 %) v porovnaní s placebom (10 %). V klinických skúšaníach neboli pozorované žiadne neočakávané klinické následky.

Koncentrácie 1,25-dihydroxyvitamínu D sa znížili u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom (medián percentuálneho poklesu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 25 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí), zatiaľ čo koncentrácie paratyroidného hormónu (PTH) sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom zvýšili v porovnaní s placebom (medián percentuálneho nárastu v porovnaní s východiskovou hodnotou po 2 rokoch o 29 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí). Priemerné hodnoty oboch parametrov zostali v normálnom intervale hodnôt.

Počas prvých 2 mesiacov liečby sa pozorovalo prechodné zvýšenie priemerného počtu eozinofilov.

Pediatrická populácia

V 96-týždňovom, otvorenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní boli pediatrickí pacienti s RRSM (n = 7 vo veku od 10 rokov do menej ako 13 rokov a n = 71 vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov) liečení dávkou 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov zdal byť podobný ako u predtým sledovaných dospelých pacientov.

Dizajn klinického skúšania u pediatrických pacientov sa líšil od dizajnu klinických skúšaní kontrolovaných placebom u dospelých. Preto nie je možné vylúčiť vplyv dizajnu klinického skúšania na numerické rozdiely v nežiaducich reakciách medzi pediatrickou a dospelou populáciou.

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie (≥ 10 %) u pediatrickej populácie ako u dospelých populácie:

- Bolest' hlavy bola hlásená u 28 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s 36 % pacientov liečených interferónom beta-1a.
- Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 74 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s 31 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumarátu najčastejšie hlásené bolesti brucha a vracanie.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s 11 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumarátu najčastejšie hlásené orofaryngálna bolesť a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní so 7 % pacientok liečených interferónom beta-1a.

V malej 24-týždňovej otvorenej nekontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov s RRMS vo veku 13 až 17 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní, po ktorých nasledovalo 240 mg dvakrát denne po zvyšok liečby; bezpečnostná populácia, n = 22), nasledovala 96-týždňová predĺžená štúdia (240 mg dvakrát denne; bezpečnostná populácia n = 20), bezpečnostný profil sa zdal podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V hlásených prípadoch predávkovania boli opísané symptómy v súlade so známym profilom nežiaducich reakcií lieku. Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu dimetyl-fumarátu, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX10

Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov tegomil-fumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Tegomil-fumarát pôsobí prostredníctvom hlavného aktívneho metabolitu, monometyl-fumarátu. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie monometyl-fumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidného derivátu 2) typu 2 (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*, Nrf2). Dimetyl-fumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependentných antioxidantných génov [napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinón1; (NQO1)].

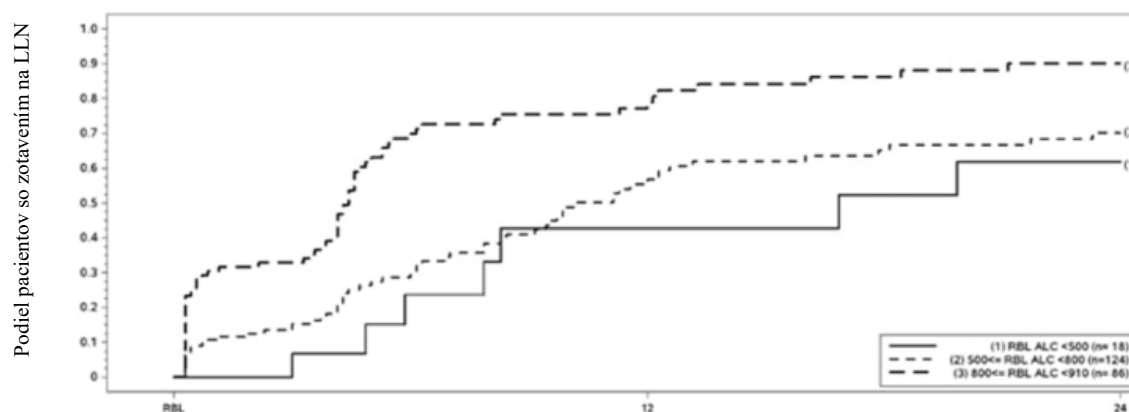
Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických štúdiách preukázal dimetyl-fumarát protizápalové a imunomodulačné vlastnosti. V predklinických modeloch dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát (primárny metabolit liekov dimetyl-fumarát a tegomil-fumarát) významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických štúdiách u pacientov s psoriázou dimetyl-fumarát ovplyvňoval lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profilov (TH1, TH17) a pôsobil na protizápalovú produkciu (TH2). Dimetyl-fumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V štúdiách 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) sa po nasadení dimetyl-fumarátu znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % v porovnaní s východiskovým stavom a potom sa ustálili. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálneho intervalu (LLN, 910 buniek/mm³), monitorovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, u ktorých sa na základe Kaplanovej-Meierovej metódy odhaduje dosiahnutie LLN bez dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénie. Východisková hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledný ALC počas liečby pred ukončením liečby dimetyl-fumarátom. Odhadované podiely pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou lymfopéniou pri RBL, ktorí sa zotavili na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12 a 24. týždni, sú uvedené v tabuľke 1, tabuľke 2 a tabuľke 3 s 95 % bodovými intervalmi spoľahlivosti. Štandardná chyba odhadu funkcie prežívania podľa Kaplan-Meiera je vypočítaná pomocou Greenwoodovho vzorca.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na ≥ 910 buniek/mm³, LLN od východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)



Počet pacientov s rizikom	týždne		
RBL: ALC<500 buniek/mm ³	18	6	4
RBL: ALC<500 to <800 buniek/mm ³	124	33	17
RBL: ALC<800 to <910 buniek/mm ³	86	12	4

Tabuľka 1: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s miernou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s prolongovanou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s miernou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota N = 86	12. týždeň N = 12	24. týždeň N = 4
Dosiahnutie proporcie LLN (95 % IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti s ALC < 910 a ≥ 800 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota N = 124	12. týždeň N = 33	24. týždeň N = 17
Dosiahnutie proporcie LLN (95 % CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti s ALC < 800 a ≥ 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 3: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota N = 18	12. týždeň N = 6	24. týždeň N = 4
Dosiahnutie proporcie LLN (95 % CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti s ALC < 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Tegomil-fumarát a dimetyl-fumarát sa po perorálnom podaní rýchlo metabolizujú esterázami predtým, ako sa dostanú do systémovej cirkulácie na rovnaký aktívny metabolit, monometylfumarát. Farmakokinetická porovnateľnosť tegomil-fumarátu s dimetyl-fumarátom bola preukázaná prostredníctvom analýzy expozície monometylfumarátu (pozri časť 5.2), preto sa očakáva, že profily účinnosti budú podobné. Tiež povaha, vzor a frekvencia nežiaducich udalostí hlásených z oboch kľúčových štúdií bioekvivalencie boli podobné pre tegomil-fumarát a dimetyl-fumarát.

Klinické štúdie s dimetyl-fumarátom

Boli vykonané dve 2-ročné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) na pacientoch s sklerózou multiplex s relaps-remitujúcim priebehom (RRSM). Pacienti s progresívnou formou SM neboli do týchto štúdií zahrnutí.

Účinnosť (pozri tabuľku 4) a bezpečnosť boli preukázané na pacientoch so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (*Expanded disability status scale*, EDSS) v rozsahu od 0 do 5 vrátane, u ktorých došlo najmenej k 1 relapsu v roku pred randomizáciou alebo do 6 týždňov pred randomizáciou im bolo urobené vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI), ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu. Štúdia CONFIRM používala referenčnú porovnávaciu látku glatiramer-acetát zaslepenú pre hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/skúšajúci hodnotiaci reakcie na skúšané liečivo bol zaslepený).

V štúdií DEFINE mali pacienti nasledujúce mediánové hodnoty východiskových parametrov: vek 39 rokov, dĺžka ochorenia 7,0 rokov, skóre EDSS 2,0. Okrem toho 16 % pacientov malo skóre EDSS > 3,5; 28 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 42 % dostávalo v minulosti inú schválenú liečbu SM. V skupine MRI 36 % pacientov zaradených do štúdie malo vo východiskovom stave Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 1,4).

V štúdií CONFIRM mali pacienti nasledujúce mediánové hodnoty vstupných parametrov: vek 37 rokov, dĺžka ochorenia 6,0 rokov, EDSS skóre 2,5. Okrem toho 17 % pacientov malo skóre EDSS > 3,5, 32 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 30 % dostávalo v minulosti inú schválenú liečbu SM. V skupine MRI 45 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

V porovnaní s placebo preukazovali pacienti liečení dimetyl-fumarátom klinicky a štatisticky významné zníženie primárneho cieľového ukazovateľa v štúdií DEFINE, podielu relapsujúcich pacientov po 2 rokoch, a primárneho cieľového ukazovateľa v štúdií CONFIRM, ročného výskytu relapsov (*annualised relapse rate*, ARR) po 2 rokoch.

ARR pre glatiramer-acetát bol v štúdií CONFIRM 0,286 a pre placebo 0,401, čo zodpovedá zníženiu o 29 % ($p = 0,013$), čo je v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní.

Tabuľka 4: Klinické a MRI cieľové ukazovatele v štúdiách DEFINE a CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
Klinické cieľové ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov(95 % interval spoľahlivosti (IS))		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**

Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podiel s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI cieľové ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených lézií T2 počas 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Pomer šancí (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVšetky analýzy klinických cieľových ukazovateľov boli v rámci zámeru liečiť; ^bMRI analýza vychádzala zo skupiny pacientov, ktorí sa podrobili MRI

*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; #štatisticky nevýznamné.

Do otvorenej nekontrolovanej 8-ročnej predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRSM z pivotných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť dimetyl-fumarátu u pacientov s RRSM. Z 1 736 pacientov bola približne polovica (909, 52 %) liečená 6 rokov alebo dlhšie. 501 pacientov bolo nepretržite liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiách a 249 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo v štúdiách DEFINE a CONFIRM, bolo liečených dávkou 240 mg dvakrát denne v štúdiu ENDORSE. Pacienti s dávkou dvakrát denne nepretržite, boli liečení až 12 rokov.

Počas štúdie ENDORSE viac ako polovica všetkých pacientov liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne nemala relaps. U pacientov liečených nepretržite dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiách bolo upravené ARR 0,187 (95 % IS: 0,156; 0,224) v štúdiách DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119; 0,167) v štúdiu ENDORSE. U pacientov, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR znížilo z 0,330 (95 % IS: 0,266; 0,408) v štúdiách DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116; 0,190) v štúdiu ENDORSE.

V štúdiu ENDORSE sa u väčšiny pacientov (> 75 %) nepotvrdila progresia invalidity (meraná ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch štúdií preukázali, že pacienti liečení dimetyl-fumarátom mali konzistentnú a nízku mieru potvrdennej progresie invalidity s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v celej štúdiu ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do kohorty MRI štúdií DEFINE a CONFIRM), ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne gadolínium zvýraznené lézie. Počas 6 rokov zostal ročný upravený priemerný počet nových alebo novozväčšených T2 lézií a nových T1 lézií nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v štúdiách DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný konzistentný účinok liečby na relapsy, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov nebol jasne preukázaný. Pre potreby dizajnu týchto štúdií bolo vysokoaktívne ochorenie definované nasledovne:

- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi počas jedného roka a s jednou alebo viacerými Gd-zvýraznenými léziami na MRI mozgu (n = 42 v DEFINE; n = 51 v CONFIRM) alebo
- pacienti nereagujúci na riadnu a adekvátnu liečbu (najmenej jeden rok trvajúca liečba) interferónom beta, mali najmenej 1 relaps počas liečby v predchádzajúcom roku a najmenej 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnom MRI alebo najmenej 1 Gd-zvýraznenú léziu, prípadne pacienti s nezmeneným alebo zvýšeným počtom relapsov v predchádzajúcom roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi (n = 177 v DEFINE; n = 141 v CONFIRM).

Pediatrická populácia

Účinnosť tegomil-fumarátu u pediatrických pacientov nebola stanovená. Keďže však bioekvivalencia tegomil-fumarátu a dimetyl-fumarátu bola preukázaná u dospelých, na základe týchto výsledkov sa predpokladá, že ekvimolárne dávky tegomil-fumarátu povedú k podobným hladinám expozície monometyl-fumarátu u dospievajúcich účastníkov s RRMS vo veku 13 až 17 rokov, aké sa pozorovali u tejto populácie s dimetyl-fumarátom.

Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u pediatrickej populácie s RRSM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferónom beta-1a) štúdií dvoch paralelných skupín pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimetyl-fumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferónom beta-1a (30 µg intramuskulárne jedenkrát za týždeň) po dobu 96 týždňov. Primárnym koncovým bodom bol podiel pacientov bez nových alebo novo-zväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym koncovým bodom bol počet nových alebo novo-zväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny koncový bod neboli vopred naplánované žiadne potvrdzujúce hypotézy, uvádzajú sa opisné štatistiky.

Podiel pacientov v populácii so zámerom liečiť (*intention to treat*, ITT) bez nových alebo novo-zväčšených T2 MRI lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovým stavom bol 12,8 % v skupine s dimetyl-fumarátom v porovnaní s 2,8 % v skupine s interferónom beta-1a. Priemerný počet nových alebo novo-zväčšených T2 lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, upravený podľa východiskového počtu T2 lézií a veku (populácia ITT bez pacientov, ktorí nepodstúpili vyšetrenie MRI), bol 12,4 pri dimetyl-fumaráte a 32,6 pri interferóne beta-1a.

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňovej otvorenej štúdie bola 34 % v skupine s dimetyl-fumarátom a 48 % v skupine s interferónom beta-1a.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov (vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov), ktorým bol podávaný dimetyl-fumarát, bol kvalitatívne zhodný s profilom, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické štúdie s tegomil-fumarátom

Program klinického vývoja s tvrdými kapsulami obsahujúcimi tegomil-fumarát zahŕňa štyri farmakokinetické štúdie u zdravých dospelých účastníkov.

Počiatočná štúdia umožnila charakterizáciu bezpečného rozsahu dávok tegomil-fumarátu, popis metabolizmu u ľudí a výber konečnej liekovej formy pre následné kľúčové štúdie bioekvivalencie.

Tri kľúčové štúdie bioekvivalencie sa uskutočnili za rôznych podmienok stravovania. Všetky tri štúdie mali podobný dizajn a uskutočnili sa na podobných študijných populáciách zdravých mužských a ženských účastníkov.

Pri perorálnom podávaní tegomil-fumarát dochádza k rýchlej pedsystémovej hydrolýze účinkom esteráz a k premene na jeho primárny aktívny metabolit, monometyl-fumarát a neaktívne metablity. Po perorálnom podaní tegomil-fumarát v plazme nemožno kvantifikovať. Preto sa všetky hodnotenia bioekvivalencie s tegomil-fumarátom vykonali s plazmatickými koncentráciami monometyl-fumarátu.

Farmakokinetické hodnotenie hodnotilo expozíciu monometyl-fumarátu po perorálnom podaní 348 mg tegomil-fumarátu a 240 mg dimetyl-fumarátu. Štúdie bioekvivalencie sa uskutočnili s tegomil-fumarátom užitým nalačno, s jedlom s nízkym obsahom tuku a kalórií (ekvivalentné ľahkému jedlu alebo občerstveniu) a s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií. Očakáva sa, že tegomil-fumarát poskytne podobný profil celkovej účinnosti a bezpečnosti ako dimetyl-fumarát.

Absorpcia

Keďže tvrdé gastrorezistentné kapsuly tegomil-fumarátu obsahujú minitablety, ktoré sú chránené enterosolventným obalom, k absorpcii dochádza, až keď opustia žalúdok (obvykle za menej ako 1 hodinu). Medián T_{max} monometyl-fumarátu po podaní tvrdých kapsúl s obsahom tegomil-fumarátu je 2,0 hodiny (rozsah 0,75 až 5,0 hodín), keď sa tegomil-fumarát podáva nalačno, a 4,67 hodín (rozsah 0,67 až 9,0 hodín), keď sa tegomil-fumarát podáva po jedle. Po jednorazovej dávke 348 mg podanej nalačno alebo po jedle bola priemerná maximálna koncentrácia monometyl-fumarátu (C_{max}) 2 846,12 ng/ml a 1 443,49 ng/ml, v uvedenom poradí. Celkový rozsah expozície monometyl-fumarátu (t. j. AUC_{0-inf}) nalačno alebo po jedle bol 3 693,05 ng/ml*h a 3 086,56 ng/ml*h u zdravých účastníkov. Celkovo sa C_{max} a AUC monometyl-fumarátu v skúšanom rozsahu dávok (174,2 mg až 348,4 mg tegomil-fumarátu v jednotlivých dávkach) zvyšovali približne priamo úmerne s dávkou.

Tegomil-fumarát je však potrebné užívať s jedlom kvôli zlepšeniu znášanlivosti s ohľadom na začervenanie a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem monometyl-fumarátu po perorálnom podaní 240 mg dimetyl-fumarátu sa pohybuje medzi 60 l a 90 l. Väzba monometyl-fumarátu na proteíny v ľudskej plazme bola nižšia než 25 % a nezávisela od koncentrácie.

Biotransformácia

U ľudí je tegomil-fumarát výrazne metabolizovaný účinkom esteráz, ktoré sú prítomné v gastrointestinálnom trakte, v krvi a tkanivách a to predtým, než sa dostane do systémovej cirkulácie. Tegomil-fumarát sa esterázami metabolizuje na monometyl-fumarát, aktívny metabolit, a tetraetylenglykol ako hlavný neaktívny metabolit. Priemerná expozícia tetraetylenglykolu (TTEG; meraná pomocou AUC_{0-t}) mierne prevyšuje priemernú expozíciu monometyl-fumarátu o približne 22 %. U ľudí boli monometyl-fumaryl-tetraetylenglykolester kyseliny fumarovej (FA-TTEG-MMF) a fumaryltetraetylenglykol (FA-TTEG) identifikované ako prechodné metabolity v menšom množstve v plazme v rozmedzí ng/ml. Údaje *in vitro* s použitím frakcií S9 z ľudskej pečene naznačujú rýchly metabolizmus na kyselinu fumarovú, tetraetylenglykol a monometyl-fumarát, v uvedenom poradí.

K ďalšej metabolizácii monometyl-fumarátu dochádza účinkom esteráz, po ktorej nasleduje cyklus trikarboxylových kyselín (TCA) bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). Kyselina fumarová, kyselina citrónová a glukóza sú výslednými metabolitmi monometyl-fumarátu v plazme.

Eliminácia

Monometyl-fumarát sa vylučuje hlavne ako oxid uhličitý vo vydychovanom vzduchu, len stopové množstvá sa zachytia v moči. Terminálny polčas monometyl-fumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny jedincov už v systéme necirkuluje žiadny monometyl-fumarát.

Nedochádza k akumulácii materského lieku alebo monometyl-fumarátu ani po viacerých dávkach tegomil-fumarátu v terapeutickom režime.

Tetraetylénglykol (TTEG) sa eliminuje z plazmy s priemerným $\pm$ SD terminálnym polčasom $1,18 \pm 0,12$ hodín. Tetraetylénglykol sa vylučuje hlavne močom.

Linearita

Expozícia monometyl-fumarátu sa zvyšuje približne úmerne dávke pri jednorazových dávkach tegomil-fumarátu v študovanom rozsahu dávok 174,2 mg až 348,4 mg, čo zodpovedá rozsahu dávok dimetyl-fumarátu 120 mg až 240 mg.

Linearita dávky pri perorálnych liekových formách s dimetyl-fumarátom preukázala, že súvisiaca expozícia monometyl-fumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak i pri viacnásobných dávkach v skúmanom rozsahu 49 mg až 980 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Hoci na základe výsledkov analýzy rozptylu (ANOVA) je u pacientov s RRSM hlavným faktorom expozície monometyl-fumarátu ($C_{\max}$ a AUC) telesná hmotnosť, v klinických štúdiách nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

Pohlavie a vek nemali významný klinický vplyv na farmakokinetiku monometyl-fumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a viac.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil monometyl-fumarátu po podaní tegomil-fumarátu sa neskúmal. Farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaslepanej, nekontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 až 17 rokov ($n = 21$). Farmakokinetika dimetyl-fumarátu u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12 \text{ hod}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, čo zodpovedalo celkovej dennej AUC, ktorá bola 7,24 h.mg/l).

Keďže bioekvivalencia tegomil-fumarátu a dimetyl-fumarátu bola preukázaná u dospelých, na základe týchto výsledkov sa predpokladá, že ekvimolárne dávky tegomil-fumarátu povedú k podobným hladinám expozície monometyl-fumarátu u dospievajúcich účastníkov s RRMS vo veku 13 až 17 rokov, aké sa pozorovali u tejto populácie s dimetyl-fumarátom.

Porucha funkcie obličiek

Hodnotenie farmakokinetiky u jedincov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo.

Porucha funkcie pečene

Keďže tegomil-fumarát a monometyl-fumarát sú metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenéza

Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity s tegomil-fumarátom.

Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát boli negatívne v sérii *in vitro* analýz (Ames, chromozomálne odchýlky v cicavčích bunkách). Dimetyl-fumarát bol negatívny v *in vivo* štúdií mikronuklea na potkanoch.

Ľudský metabolit FA-TTEG-MMF bol negatívny v AMES a *in vivo* kombinovanom mikronukleárnom a kométovom teste u potkanov.

Publikované údaje o ľudskom metabolite TTEG sa považovali za negatívne v rade *in vitro* štúdií mutagenity a cytogenetických štúdií. Okrem toho dva mikronukleárne testy u myši (intraperitoneálne podanie) a potkanov (perorálne podanie), v uvedenom poradí, ukázali negatívne výsledky až do 5 g/kg.

Karcinogenéza

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s tegomil-fumarátom.

Štúdie karcinogenity dimetyl-fumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimetyl-fumarát bol podávaný perorálne v dávkach 25, 75, 200 a 400 mg/kg/deň u myši a v dávkach 25, 50, 100 a 150 mg/kg/deň u potkanov.

U myši sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 75 mg/kg/deň, pri expozícii (AUC) ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu a adenómu z Leydigových buniek semenníkov pri dávke 100 mg/kg/deň, čo je približne dvakrát vyššia expozícia ako odporúčaná dávka u ľudí. Význam týchto zistení, pokiaľ ide o riziko u ľudí, nie je známy.

Výskyt skvamocelulárneho papilómu a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myši pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí a u potkanov pri expozícii nižšej ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe AUC). Predžalúdok hlodavcov nemá náprotivok u ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s TTEG. Publikovaný prehľad literatúry o etylénglykoloch s nízkou molekulovou hmotnosťou dospel k záveru, že riziko karcinogenity pre TTEG je nízke na základe absencie novotvarov a tvorby nádorov v chronických štúdiách na hlodavcoch s etylénglykolom a dietylénglykolom, v uvedenom poradí.

Toxikológia

V 90-dňovej porovnávej toxikologickej štúdií na potkanoch s tegomil-fumarátom a dimetyl-fumarátom sa u zvierat liečených tegomil-fumarátom a dimetyl-fumarátom pozorovali zmeny v žalúdku (fokálne/multifokálne zhrubnutie; hyperplázia neglandulárneho epitelu), obličkách (tubulárna bazofília/vakuolizácia) a pankrease (apoptóza acinárnych buniek) s podobnou frekvenciou a závažnosťou. Všetky nálezy súvisiace s tegomil-fumarátom boli reverzibilné na konci 28-dňového obdobia zotavenia, s výnimkou minimálnej závažnosti apoptózy acinárnych buniek v pankrease samíc zo skupín, ktorým bol podávaný tegomil-fumarát a dimetyl-fumarát. Výskyt apoptózy acinárnych buniek v pankrease na konci zotavenia bol nižší u zvierat liečených tegomil-fumarátom.

28-dňová intravenózna toxikologická štúdia s ľudskými metabolitmi FA-TTEG-MMF a FA-TTEG nepreukázala žiadne nežiaduce účinky pri expozícii zodpovedajúcej 8 – 9,7-násobku C_{max} pri MRHD tegomil-fumarátu.

Štúdie s dimetyl-fumarátom na hlodavcoch, králikoch a opiciach sa uskutočnili so suspenziou dimetyl-fumarátu (dimetyl-fumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnou sondou do

žalúdka. Uskutočnila sa štúdia chronickej toxicity na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula dimetyl-fumarátu.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimetyl-fumarátu myšiam, potkanom, psom a opiciam boli pozorované zmeny na obličkách. U všetkých druhov bola pozorovaná regenerácia tubulárneho epitelu obličiek, naznačujúca možnosť poškodenia. U potkanov viedlo celoživotné dávkovanie k hyperplázii renálnych tubúl (2-ročná štúdia). U psov, ktorí dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atrofia, rovnala trojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa dvojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia sa pozorovali pri dávke šesťkrát vyššej ako je odporúčaná dávka na základe AUC. Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V semenníkoch psov a potkanov bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu. Tieto zistenia boli pozorované pri približne odporúčanej dávke u potkanov a pri 3-násobku odporúčanej dávky u psov (na základe AUC). Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V predžalúdku myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia skvamózneho epitelu a hyperkeratóza, zápal, skvamocelulárny papilóm a karcinóm. Predžalúdok myši a potkanov nemá protivotok u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s tegomil-fumarátom.

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samcom potkanov pri dávke 75, 250 a 375 mg/kg/deň pred párením a počas párenia nemalo žiadny vplyv na samčiu plodnosť ani pri najvyššej testovanej dávke (najmenej 2-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samiciam potkanov pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu štádií ruje za 14 dní a zvýšenie počtu zvierat s predĺženou rujou pri najvyššej testovanej dávke (11-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Tieto zmeny však neovplyvnili plodnosť ani počet produkovaných životoschopných plodov.

Ukázalo sa, že dimetyl-fumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi plodovej koncentrácie ku koncentrácii v materskej plazme 0,48 až 0,64 k 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke. Podávanie dimetyl-fumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň gravidným samiciam potkanov v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (členkových článkov a prstových článkov zadných nôh) pri 11-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia boli považované za následok toxicity u samíc (znížená telesná hmotnosť a spotreba potravy).

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň gravidným samiciam králika počas organogenézy nemalo žiadny vplyv na vývoj embrya a plodu a pri 7-násobku odporúčanej dávky spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti matiek a vyšší výskyt potratov pri 16-násobku odporúčanej dávky na základe AUC.

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň samiciam potkanov počas gravidity a laktácie spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti F1 potomstva a oneskorenie sexuálnej zrelosti u F1 samcov pri 11-násobku dávky odporúčanej na základe AUC. U F1 potomstva nebol pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zníženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

Toxicita u zvieracích mláďat

Neuskutočnili sa žiadne štúdie toxicity s tegomil-fumarátom na mláďatách zvierat.

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimetyl-fumarátu od 28. postnatálneho dňa (postnatal day, PND) do 90. - 93. PND (čo zodpovedá približne veku 3 rokov a viac u ľudí) odhalili podobné toxicity na cieľové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimetyl-fumarát neovplyvnil vývoj, neurobehaviorálne príznaky, ani samčiu a samičiu plodnosť pri najvyššej dávke až 140 mg/kg/deň (približne 4,6-násobok odporúčanej dávky u ľudí podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a prídavné orgány pri najvyššej dávke dimetyl-fumarátu až 375 mg/kg/deň (približne 15-násobok predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov). U samcov mladých potkanov sa však prejavil znížený obsah kostných minerálov a znížená kostná denzita v stehennej kosti a bedrových stavcoch. Zmeny v hustote kostí sa tiež pozorovali u mladých potkanov po perorálnom podaní diroximel-fumarátu, ďalšieho esteru kyseliny fumarovej, ktorý sa *in vivo* metabolizuje na rovnaký aktívny metabolit monometyl-fumarát. Hladina bez pozorovaného nežiadúceho účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických zmien u mladých potkanov odpovedá približne 1,5-násobku predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov. Súvislosť účinkov na kosti a nižšej telesnej hmotnosti je možná, ale priamy účinok sa nedá vylúčiť. Zistenia týkajúce sa kostí majú pre dospelých pacientov obmedzený význam. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly (minitablety s enterosolventným obalom)

Mikrokryštalická celulóza (E 460i)
Kroskarmelóza, sodná soľ (E 466)
Mastenec
Oxid kremičitý, koloidný bezvodý
Stearát horečnatý (E 470b)
Hypromelóza (E 464)
Hydroxypropylcelulóza (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Trietylitrát (E 1505)
Kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), 30 % disperzia
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol
Žltý oxid železitý (E172)

Obal kapsuly

Želatína (E 428)
Oxid titaničitý (E 171)
Briliantná modrá FCF (E 133)

Potlač kapsuly (biely atrament)

Šelak
Hydroxid draselný
Oxid titaničitý (E 171)
Propylénglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Žiadne.

6.3 Čas použiteľnosti

HDPE fľaše

30 mesiacov

oPA/hliník/PVC-hliníkové blistre

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE fľaše

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

oPA/hliník/PVC-hliníkové blistre

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše

Fľaše s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a nádobkou s vysúšadlom (jedna nádobka na 174 mg a dve nádobky na 348 mg).

174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: fľaša so 14 tvrdými gastrorezistentnými kapsulami

348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: fľaše s 56 alebo 168 (3x56) tvrdými gastrorezistentnými kapsulami

Neprehlťajte nádobku (nádobky) s vysúšadlom.

oPA/hliník/PVC-hliníkový blister

174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: balenie po 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: balenie po 56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA - FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá gastrorezistentná kapsula
14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehlŕtajte nádobku s vysúšadlom. Nádobka má zostať vo fľaši, kým sa nepodajú všetky kapsuly.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1947/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RIULVY 174 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK - FLEAŠA

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehlŕtajte nádobku s vysúšadlom. Nádobka má zostať vo fľaši, kým sa nepodajú všetky kapsuly.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1947/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA - BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá gastrorezistentná kapsula

14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1947/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RIULVY 174 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA - FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl (3 x 56)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltajte nádobku s vysúšadlom. Nádobka má zostať vo fľaši, kým sa nepodajú všetky kapsuly.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

RIULVY 348 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK - FLEAŠA

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 348 mg tvrdé gastrozistentné kapsuly

tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrozistentná kapsula obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá gastrozistentná kapsula

56 tvrdých gastrozistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltajte nádoby s vysúšadlom. Nádoby majú zostať vo fľaši, kým sa nepodajú všetky kapsuly.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA - BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

tegomil-fumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1947/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RIULVY 348 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
tegomil-fumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
tegomil-fumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly tegomil-fumarát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je RIULVY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RIULVY
3. Ako užívať RIULVY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať RIULVY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je RIULVY a na čo sa používa

Čo je RIULVY

RIULVY je liek obsahujúci liečivo **tegomil-fumarát**.

Na čo sa RIULVY používa

RIULVY sa používa na liečbu roztrúsenej sklerózy s relaps-remitujúcim priebehom (*sclerosis multiplex*, SM) u pacientov vo veku od 13 rokov.

SM je dlhodobé ochorenie postihujúce centrálny nervový systém (CNS), vrátane mozgu a miechy. Relaps-remitujúca SM je charakterizovaná opakovanými atakmi (relapsmi) príznakov súvisiacich s nervovým systémom. Príznaky sú u jednotlivých pacientov rôzne, ale k typickým príznakom patria ťažkosti s chôdzou, pocit straty rovnováhy a ťažkosti s videním (napr. rozmazané alebo dvojité videnie). Tieto príznaky môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávať.

Ako RIULVY pôsobí

RIULVY pravdepodobne pôsobí tak, že zamedzuje obrannému systému tela poškodzovať váš mozog a miechu. Tým môže pomôcť oddialiť budúce zhoršovanie vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RIULVY

Neužívajte RIULVY

- **ak ste alergický/á na tegomil-fumarát, príbuzné liečivá (nazývané fumaráty alebo estery kyseliny fumarovej) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).**
- ak u vás existuje podozrenie, že máte zriedkavé infekčné ochorenie mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) alebo ak vám bola PML

potvrdená.

Upozornenia a opatrenia

RIULVY môže ovplyvniť **počet bielych krviniek, obličky a pečeň**. Skôr, ako začnete užívať RIULVY, váš lekár vám vyšetří krv kvôli zisteniu počtu bielych krviniek a skontroluje funkciu obličiek a pečene. Tieto vyšetrenia vám bude váš lekár robiť pravidelne počas liečby. Ak vám počet bielych krviniek počas liečby klesá, váš lekár môže zvážiť ďalšie vyšetrenia alebo prerušiť vašu liečbu.

Ak ste presvedčený, že sa u vás roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje (napríklad slabosť alebo zmeny videnia), alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite sa poraďte s lekárom, pretože to môžu byť príznaky zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva PML. PML je vážne ochorenie, ktoré môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť.

Predtým, ako začnete užívať RIULVY, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- ťažké **ochorenie** obličiek,
- ťažké ochorenie **pečene**,
- ochorenie **žalúdka** alebo **čriev**,
- závažnú **infekciu** (napr. zápal pľúc).

Pri liečbe liekom RIULVY sa môže vyskytnúť *herpes zoster* (pásový opar). V niektorých prípadoch sa vyskytnú závažné komplikácie. Ak máte podozrenie, že máte príznaky pásového oparu, **okamžite o tom informujte svojho lekára**.

Pri užívaní lieku obsahujúceho dimetyl-fumarát, ktorý sa používa na liečbu psoriázy (kožné ochorenie), bolo v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej hlásené zriedkavé, ale závažné ochorenie funkcie obličiek, ktoré sa nazýva Fanconiho syndróm. Ak spozorujete, že viac močíte, pociťujete väčší smäd a pijete viac ako zvyčajne, zdá sa vám, že máte slabé svaly, zlomíte si kosť alebo máte bolesti, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi, aby bolo možné vykonať dôkladnejšie vyšetrenie.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 13 rokov, pretože pre túto vekovú skupinu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Iné lieky a RIULVY

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, a to najmä:

- lieky, ktoré obsahujú **estery kyseliny fumarovej** (fumaráty) používané na liečbu psoriázy,
- **lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém vrátane chemoterapie, imunosupresív alebo iných liekov používaných na liečbu SM,**
- lieky, ktoré ovplyvňujú obličky vrátane niektorých antibiotík (na liečbu infekcií), „tablety na odvodnenie“ (diuretiká), niektoré druhy liekov proti bolesti (napr. ibuprofén a iné podobné protizápalové lieky vrátane liekov zakúpených bez lekárskeho predpisu) a lieky obsahujúce lítium,
- pri užívaní RIULVY spolu s niektorými typmi očkovacích látok (*živé očkovacie látky*) môžete dostať infekciu, a preto je potrebné sa tomu vyhnúť. váš lekár vám poradí, či je potrebné podať iné typy očkovacích látok (*neživé očkovacie látky*).

RIULVY s alkoholom

Vyhňte sa konzumovaniu väčšieho množstva (viac ako 50 ml) silného alkoholu (viac ako 30 objemových percent, napr. liehoviny) do jednej hodiny od užitia RIULVY, pretože alkohol môže mať vplyv na účinok tohto lieku. Môže dôjsť k zápalu žalúdka (*gastritída*), predovšetkým u ľudí, ktorí sú náchylní na gastritídu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

K dispozícii sú iba obmedzené informácie o účinkoch tohto lieku na nenarodené dieťa, ak sa užíva počas tehotenstva. Ak ste tehotná, neužívajte tento liek, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojim lekárom a pokiaľ lekár nevyhodnotí, že tento liek je pre vás jednoznačne nevyhnutný.

Dojčenie

Nie je známe, či účinná látka lieku RIULVY prechádza do materského mlieka. Váš lekár vám poradí, či je potrebné ukončiť dojčenie alebo prestať užívať RIULVY. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že RIULVY ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

RIULVY obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať RIULVY

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Počiatková dávka:

Odporúčaná počiatková dávka je 174 mg dvakrát denne.

Túto počiatkovú dávku užívajte prvých 7 dní, potom prejdite na pravidelnú dávku.

Pravidelná dávka:

Odporúčaná udržiavacia dávka je 348 mg dvakrát denne.

RIULVY je na perorálne použitie (užívanie ústami).

Kapsulu prehltajte celú s trochou vody. Kapsulu nerozdeľujte, nedrvtite, nerozpúšťajte, necmúľajte ani nežujte, môže to zvýšiť niektoré vedľajšie účinky.

RIULVY užívajte s jedlom – môže to pomôcť znížiť výskyt niektorých veľmi častých vedľajších účinkov (uvedené v časti 4).

Ak užijete viac RIULVY, ako máte

Ak ste užili príliš veľa kapsúl, **ihneď kontaktujte svojho lekára**. Môžu sa u vás prejaviť vedľajšie účinky, ktoré sú podobné vedľajším účinkom uvedeným nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť RIULVY

Ak zabudnete užiť alebo vynecháte dávku, **neužívajte dvojnásobnú dávku**.

Vynechanú dávku môžete užiť, ak do užitia nasledujúcej dávky zostávajú aspoň 4 hodiny. Inak počkajte na ďalšiu plánovanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

PML a nižší počet lymfocytov

Frekvencia PML sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa).

RIULVY môže znižovať počet lymfocytov (druh bielych krviniek). Nízky počet bielych krviniek môže mať za následok zvýšené riziko infekcie vrátane rizika zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť. PML sa vyskytla po 1 až 5 rokoch liečby, váš lekár má preto počas liečby pokračovať v monitorovaní vašich bielych krviniek a vy máte naďalej sledovať akékoľvek možné príznaky PML, ako je uvedené nižšie. Riziko PML môže byť vyššie, ak ste predtým užívali liek, ktorý oslabuje imunitný systém vášho tela.

Príznaky PML sa môžu podobat' relapsu SM. Príznaky môžu zahŕňať novú alebo zhoršenú slabosť na jednej strane tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti alebo zmätenosť, alebo zmeny osobnosti alebo problémy s rečou a komunikáciou trvajúce dlhšie ako niekoľko dní. Preto je veľmi dôležité, aby ste sa čo najskôr obrátili na svojho lekára, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas liečby. O svojej liečbe informujte aj svojho partnera alebo opatrovateľov. Môžu sa vyskytnúť príznaky, ktoré si vy sami nemusíte uvedomiť.

→ **Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov**

Závažné alergické reakcie

Frekvencia závažných alergických reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa).

Začervenanie v tvári alebo na tele (*návaly tepla*) je veľmi častý vedľajší účinok. Ak však začervenanie sprevádza červená vyrážka alebo žihľavka a objavia sa u vás niektoré z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka (*angioedém*),
- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (*dyspnoe, hypoxia*),
- závraty alebo strata vedomia (*hypotenzia*),

potom to môže predstavovať závažnú alergickú reakciu (*anafylaxia*).

→ **Prestaňte užívať RIULVY a ihneď kontaktujte lekára.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- začervenanie v tvári alebo na tele, pocit tepla, horúčavy, pálenia alebo svrbenia (*návaly tepla*),
- riedka stolica (*hnačka*),
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče.

→ **Užívanie lieku s jedlom** môže zmierniť vyššie uvedené vedľajšie účinky.

Počas užívania RIULVY sa v testoch moču veľmi často zistia látky nazývané ketóny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele.

Porad'te sa so svojím lekárom, ako zvládať tieto vedľajšie účinky. Váš lekár vám môže znížiť dávku. Neznižujte si dávku, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zápal sliznice čreva (*gastroenteritída*),

- nevoľnosť (zvracanie),
- porucha trávenia (*dyspepsia*),
- zápal sliznice žalúdka (*gastritída*),
- poruchy trávenia,
- pocit pálenia,
- návaly tepla, pocit tepla,
- svrbenie kože (*pruritus*),
- vyrážka,
- ružové alebo červené škvrny na koži (*erytém*),
- vypadávanie vlasov (*alopécia*).

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných alebo močových testoch

- nízka hladina bielych krviniek (*lymfopénia, leukopénia*) v krvi. Znížený počet bielych krviniek znamená, že vaše telo je menej schopné bojovať s infekciou. Ak máte závažnú infekciu (napríklad zápal pľúc), ihneď informujte svojho lekára.
- proteíny (*albumín*) v moči,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (*ALT, AST*) v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie (*hypersenzitivita*),
- zníženie počtu krvných doštičiek.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 zo 1 000 osôb)

- zápal pečene a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (*ALT alebo AST v kombinácii s bilirubínom*).

Neznáme (častot' sa nedá určiť z dostupných údajov)

- *herpes zoster* (pásový opar) s príznakmi, ako sú pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože zvyčajne na jednej strane hornej časti tela alebo tváre, a ďalšími príznakmi, ako je horúčka a slabosť v začiatkových štádiách infekcie, po ktorých nasleduje znížená citlivosť, svrbenie alebo červené škvrny so silnou bolesťou,
- vodnatý výtok z nosa (*rinorea*).

Deti (vo veku od 13 rokov) a dospelávajúci

Vyššie uvedené vedľajšie účinky sa vzťahujú aj na deti a dospelávajúci.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené častejšie u detí a dospelávajúci ako u dospelých, napr. bolesť hlavy, bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče, vracanie, bolesť hrdla, kašeľ a bolestivá menštruácia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia vigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať RIULVY

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pre HDPE fľaše: Neprehĺtajte nádobky s vysúšadlom. Nádobka (nádobky) má (majú) zostať vo fľaši, kým sa nepodajú všetky kapsuly.

Pre HDPE fľaše: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Pre oPA/hliníkový/PVC-hliníkový blister: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo RIULVY obsahuje

- Liečivo je tegomil-fumarát.
RIULVY 174 mg: Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 174,2 mg tegomil-fumarátu.
RIULVY 348 mg: Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 348,4 mg tegomil-fumarátu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E 461i), sodná soľ kroskarmelózy (E 466) (v podstate zanedbateľné množstvo sodíka, pozri časť 2), mastenec, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearat horečnatý (E 470b), hypromelóza (E 464), hydroxypropylcelulóza (E 463), trietyl-citrát (E 1505), kopolymér kyseliny metakrylovej s etakrylátom 1:1, polyvinylalkohol (E 1203), makrogol, želatína (E 428), oxid titaničitý (E 171), brilantná modrá FCF (E 133), žltý oxid železitý (E 172), šelak, hydroxid draselný, propylénglykol (E 1520).

Ako vyzerá RIULVY a obsah balenia

HDPE fľaše

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú biele nepriehľadné a svetlomodré nepriehľadné kapsuly s vytlačeným „174“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl s jednou nádobkou s vysúšadlom na fľašu.

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú svetlomodré nepriehľadné kapsuly s vytlačeným „348“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 56 alebo 168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl s dvoma nádobkami s vysúšadlom na fľašu.

Neprehĺtajte nádobku (nádobky) s vysúšadlom.

oPA/hliník/PVC-hliníkový blister

RIULVY 174 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú biele nepriehľadné a svetlomodré nepriehľadné kapsuly s vytlačeným „174“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

RIULVY 348 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú svetlomodré nepriehľadné kapsuly s vytlačeným „348“ a sú dostupné v baleniach obsahujúcich 56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Norge

Neuraxpharm Sweden AB

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v auguste 2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>