

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 174,2 mg tegomilfumarata.
(174 mg tegomilfumarata ustreza 120 mg dimetilfumarata)

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 348,4 mg tegomilfumarata.
(348 mg tegomilfumarata ustreza 240 mg dimetilfumarata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna trda kapsula

174 mg gastrozistentne trde kapsule

Svetlomodre in bele gastrozistentne trde želatinske kapsule velikosti 0 z mero približno 21 mm in napisom »174« na telesu z belim črnilom, ki vsebujejo blede rumene minitablete.

348 mg gastrozistentne trde kapsule

Svetlomodre gastrozistentne trde želatinske kapsule velikosti 00 z mero približno 24 mm in napisom »348« na telesu z belim črnilom, ki vsebujejo blede rumene minitablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RIULVY je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 13 let ali več, z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Začetni odmerek je 174 mg dvakrat na dan. Po 7 dneh je treba odmerek zvišati na priporočeni vzdrževalni odmerek 348 mg dvakrat na dan (glejte razdelek 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek, ne sme vzeti dvojnega odmerka. Bolnik sme vzeti izpuščen odmerek le, če so med odmerkoma minile 4 ure. V nasprotnem primeru mora bolnik počakati do naslednjega načrtovanega odmerka.

Začasno zmanjšanje odmerka na 174 mg dvakrat na dan lahko zmanjša pojav vročinskih oblivov in neželenih učinkov v prebavilih. V 1 mesecu je treba ponovno preiti na priporočeni vzdrževalni odmerek 348 mg dvakrat na dan.

Tegomilfumarat se jemlje s hrano (glejte razdelek 5.2). Za bolnike, ki imajo neželene učinke v prebavilih ali vročinske oblive, lahko jemanje tegomilfumarata s hrano izboljša prenašanje le tega (glejte razdelke 4.4, 4.5 in 4.8).

Posebne populacije

Starejše osebe

Pri kliničnih študijah tegomilfumarata je bila izpostavljenost bolnikov, starih 55 let in več, majhna in ni vključevala zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte razdelek 5.2). Na podlagi načina delovanja učinkovine ni teoretičnih razlogov, ki bi narekovali zmanjšanje odmerka za starejše bolnike.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Tegomilfumarata niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Na podlagi kliničnih farmakoloških študij prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo ledvično ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, starih 13 let ali več, je odmerjanje enako. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v razdelkih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Varnost in učinkovitost tegomilfumarata pri otrocih, starih manj kot 13 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsule ali njene vsebine se ne sme drobiti, deliti, raztapljati, sesati ali žvečiti, saj enterična obloga minitablet preprečuje draženje prebavil.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Domnevna ali potrjena progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tegomilfumarat in dimetilfumarat se po peroralni uporabi presnovita v monometilfumarat (glejte razdelek 5.2). Pričakuje se, da bodo tveganja, povezana s tegomilfumaratom, podobna tistim, o katerih so poročali za dimetilfumarat, čeprav niso bila opažena vsa spodaj navedena tveganja posebej za tegomilfumarat.

Krvni/laboratorijski testi

Ledvična funkcija

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, opazili spremembe ledvičnih laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen teh sprememb ni znan. Ocena delovanja ledvic (npr. kreatinin, dušik sečnine v krvi in analiza urina) se priporoča pred začetkom zdravljenja, 3 in 6 mesecev po zdravljenju, vsakih 6 do 12 mesecev zatem, ter kot je klinično indicirano.

Jetrna funkcija

Zaradi zdravljenja z dimetilfumaratom lahko nastanejo okvare jeter, povzročene z zdravilom, vključno z zvišanjem jetrnih encimov (≥ 3 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal)) in zvišanjem koncentracije celotnega bilirubina (≥ 2 ULN). Okvare jeter se lahko pojavijo po nekaj dneh, po več tednih zdravljenja ali kasneje. Po prekinitvi zdravljenja so ugotavljali, da neželeni učinki izzvenijo. Določanje aktivnosti serumskih aminotransferaz (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) in koncentracije celotnega bilirubina je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in tudi med zdravljenjem, če je to klinično indicirano.

Limfociti

Pri bolnikih, zdravljenih s tegomilfumaratom, se lahko razvije limfopenija (glejte razdelek 4.8). Pred uvedbo zdravljenja je treba izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Če je ugotovljeno, da je število limfocitov pod normalno vrednostjo, je treba pred začetkom zdravljenja podrobno oceniti možne vzroke. Tegomilfumarata niso preučili pri bolnikih z obstoječim nizkim številom limfocitov, zato je potrebna pri zdravljenju teh bolnikov previdnost. Tegomilfumarat se ne sme uvesti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začetku zdravljenja je treba vsake 3 mesece izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Pri bolnikih z limfopenijo se priporoča okrepljeno spremljanje zaradi povečanega tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), in sicer:

- Zaradi povečanega tveganja za PML je treba zdravljenje prekiniti pri bolnikih z dolgotrajno hudo limfopenijo (število limfocitov $<$ progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) $0,5 \times 10^9/l$), ki traja več kot 6 mesecev.
- Pri bolnikih s trajnim zmernim zmanjšanjem absolutnega števila limfocitov od $\geq 0,5 \times 10^9/L$ to $< 0,8 \times 10^9/l$ za več kot 6 mesecev je treba ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja.
- Pri bolnikih s številom limfocitov pod normalno vrednostjo (LLN – lower limit of normal), opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija, je priporočeno redno spremljanje absolutnega števila limfocitov. Upoštevati je treba dodatne dejavnike, ki bi lahko še povečali posamezno tveganje za PML (glejte spodnje podpoglavje o PML).

Število limfocitov je treba spremljati do okrevanja (glejte poglavje 5.1). Če ni drugih možnosti zdravljenja, je ob okrevanju treba odločitev o tem, ali po prekinitvi dajanja tegomilfumarata med zdravljenjem ponovno začeti z dajanjem tega zdravila ali ne, sprejeti na podlagi klinične presoje.

Slikanje z magnetno resonanco (slikanje z MR)

Pred začetkom zdravljenja naj bi bilo za referenco na voljo izhodiščno slikanje z MR (običajno opravljeno v obdobju 3 mesecev). Potrebo po dodatnem slikanju z MR je treba pretehtati v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili. Slikanje z MR je mogoče šteti za del okrepljenega spremljanja pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za PML. Če obstaja klinični sum na PML, je treba v diagnostične namene slikanje z MR izvesti takoj.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih s tegomilfumaratom, so poročali o PML (glejte razdelek 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JC) in je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost.

V začetni fazi limfopenije (število limfocitov pod LLN) so se pri uporabi dimetilfumarata in drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, pojavili primeri PML. Dolgotrajna zmerna do huda limfopenija naj bi

povečala tveganje za PML pri jemanju tegomilfumarata, vendar pa tveganja ni mogoče izključiti pri bolnikih z blago obliko limfopenije.

Dodatni dejavniki, ki bi lahko prispevali k večjemu tveganju za PML v začetni fazi limfopenije, so:

- trajanje zdravljenja s tegomilfumaratom. Primeri PML so se pojavili po približno 1 do 5 letih zdravljenja, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana;
- močno zmanjšanje števila celic T CD4+ in zlasti CD8+, ki so pomembne za imunsko obrambo (glejte poglavje 4.8) in
- predhodno imunosupresivno ali imunomodulatorno zdravljenje (glejte spodaj).

S pregledom bolnika mora zdravnik oceniti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba prekiniti zdravljenje s tegomilfumaratom in izvesti ustrezno diagnostično vrednotenje, vključno z določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR). Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva multiple skleroze. Značilni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, se razvijajo tekom več dni ali tednov in vključujejo napredujočo šibkost ene strani telesa ali okorelost udov, motnje vida ter spremembe mišljenja, spomina in orientacije, ki povzročijo zmedenost in osebnostne spremembe. Zdravniki morajo biti še posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo. Bolnikom je treba poleg tega naročiti, da naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerje ali negovalce, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Do PML lahko pride le ob okužbi z virusom JC. Upoštevati je treba, da vpliv limfopenije na točnost testiranja prisotnosti protiteles na virus JC v serumu ni bil raziskan pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prav tako je treba opozoriti, da negativni rezultat testiranja prisotnosti protiteles na virus JC (ob normalnem številu limfocitov) ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC.

Če bolnik razvije PML, je treba jemanje tegomilfumarata trajno prekiniti.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili

Študije, ki bi ocenjevale učinkovitost in varnost tegomilfumarata pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugih zdravljenj, ki spreminjajo potek bolezni, niso bile izvedene. Prispevek predhodnega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili na razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z tegomilfumaratom, je možen.

Primeri PML so se pojavili pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z natalizumabom, pri katerem obstaja tveganje za PML. Zdravniki se morajo zavedati, da primeri PML, ki so se pojavili po nedavni prekinitvi zdravljenja z natalizumabom, morda niso povezani z limfopenijo.

Poleg tega se je večina potrjenih primerov PML s tegomilfumaratom pojavila pri bolnikih s predhodnim imunomodulatornim zdravljenjem.

Pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugega zdravljenja, ki spreminja potek bolezni, na zdravljenje s tegomilfumaratom, je treba za preprečevanje aditivnega učinka na imunski sistem in sočasnega zmanjševanja tveganja reaktivacije MS upoštevati razpolovno dobo in način delovanja drugega zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja s tegomilfumaratom je priporočljivo izvesti preiskavo celotne krvne slike, ki jo je treba izvajati tudi redno med zdravljenjem (glejte podrazdelek Krvni/laboratorijski testi zgoraj).

Huda okvara ledvic ali jeter

Tegomilfumarata niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali hudo okvaro jeter. Zato je pri odločanju o zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost (glejte razdelek 4.2).

Huda aktivna bolezen prebavil

Tegomilfumarata niso proučevali pri bolnikih s hudo aktivno boleznijo prebavil. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Vročinski oblivi

V kliničnih preskušanjih je 34 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživelo vročinske oblike. Pri večini bolnikov, pri katerih so se vročinski oblivi pojavljali, so bili blagi ali zmerni. Podatki, pridobljeni v študijah na zdravih prostovoljcih, kažejo, da vročinske oblike, povezane z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. Kratek potek zdravljenja s 75 mg neenterično obložene acetilsalicilne kisline je lahko koristen pri bolnikih z vročinski mi oblivi, ki jih ne prenašajo (glejte razdelek 4.5). V dveh študijah pri zdravih prostovoljcih sta se pojavnost in resnost vročinskih oblikov med obdobjem odmerjanja zmanjšala.

V kliničnih preskušanjih so 3 bolniki od skupaj 2.560 bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživeli resne simptome vročinskih oblikov, ki so bili verjetno preobčutljivostne ali anafilaktoidne reakcije. Ti neželeni učinki niso bili življenjsko nevarni, vendar so povzročili hospitalizacijo. Zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, in bolnike, je treba opozoriti na možnost hudih reakcij vročinskih oblikov (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Anafilaktične reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih anafilaksije/anafilaktoidne reakcije po uporabi tegomilfumarata. Simptomi lahko vključujejo dispnejo, hipoksijo, hipotenzijo, angioedem, izpuščaj ali urtikarijo. Mehanizem anafilaksije, ki jo povzroča dimetilfumarat, je neznan.

Te reakcije navadno nastopijo po prvem odmerku, lahko pa se pojavijo tudi kadar koli med zdravljenjem, lahko so resne in življenjsko nevarne. Bolnike je treba poučiti, naj v primeru pojava znakov ali simptomov anafilaksije prenehajo jemati tegomilfumarat in poiščejo takojšnjo medicinsko pomoč. Zdravila ne smejo spet začeti jemati (glejte poglavje 4.8).

Okužbe

V študijah III. faze z dimetilfumaratom, nadzorovanih s placebom, je bila incidenca okužb (60 % v primerjavi z 58 %) in resnih okužb (2 % v primerjavi z 2 %) podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom in placebom.

Vendar pa je treba zaradi imunomodulacijskih lastnosti tegomilfumarata (glejte razdelek 5.1) razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s tegomilfumaratom in pred ponovno uvedbo zdravljenja spet oceniti koristi in tveganja, če se pri bolniku razvije resna okužba. Bolnikom, ki prejemajo tegomilfumarat, je treba naročiti, da zdravniku poročajo o simptomih okužb. Bolniki z resnimi okužbami ne smejo začeti zdravljenja s tegomilfumaratom, dokler okužba(e) ne izzveni(jo).

Pri bolnikih s številom limfocitov $< 0,8 \times 10^9/L$ oz $< 0,5 \times 10^9/L$ niso opazili zvišanja incidence resnih okužb (glejte razdelek 4.8). Če se zdravljenje v primeru zmerne do hude dolgotrajne limfopenije nadaljuje, ni mogoče izključiti tveganja oportunistične okužbe, vključno s PML (glejte poglavje 4.4, podpoglavje PML).

Okužbe s herpesom zostrom

Pri dimetilfumaratu so se pojavili primeri herpesa zostra. Večina teh primerov je bila ne-resnih, vendar pa so poročali tudi o resnih primerih, med drugim o diseminiranem herpesu zostru, oftalmičnem herpesu zostru, ušesnem herpesu zostru, nevrolški okužbi s herpesom zostrom, meningoencefalitisu zaradi herpesa zostra in meningomielitisu zaradi herpesa zostra. Ti dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnike, ki jemljejo dimetilfumarat, spremljajte glede znakov in simptomov herpesa zostra, zlasti če obstajajo poročila o sočasni limfocitopeniji. Če se herpes zoster pojavi, je

treba uvesti ustrezno zdravljenje za herpes zoster. Pri bolnikih z resnimi okužbami je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja, dokler okužba ne izzveni (glejte razdelek 4.8).

Uvajanje zdravljenja

Zdravljenje je treba uvajati postopoma, da zmanjšamo pogostnost vročinskih oblivov in neželenih učinkov v prebavilih (glejte poglavje 4.2).

Fanconijev sindrom

O primerih Fanconijevega sindroma so poročali za zdravilo, ki vsebuje dimetilfumarat in druge estre fumarne kisline. Zgodnje diagnosticiranje Fanconijevega sindroma in prekinitev zdravljenja z tegomilfumaratom sta pomembna za preprečevanje pojava ledvične okvare in osteomalacije, saj je sindrom običajno reverzibilen. Najpomembnejši znaki so proteinurija, glukozurija (z normalnimi ravni sladkorja v krvi), hiperaminoacidurija in fosfaturija (po možnosti sočasno s hipofosfatemijo). Napredovanje sindroma lahko vključuje simptome, kot so poliurija, polidipsija in oslabeleost proksimalnih mišic. V redkih primerih hipofosfatemične osteomalacije z nelokalizirano bolečino v kosteh se lahko pojavijo zvišane ravni alkalne fosfataze v serumu in stresni zlomi. Pomembno je vedeti, da se Fanconijev sindrom lahko pojavi tudi brez zvišanih ravni kreatinina ali nizke hitrosti glomerularne filtracije. Če so simptomi dvomni, je treba pomisliti tudi na Fanconijev sindrom in opraviti ustrezne preiskave.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih kvalitativno podoben kot pri odraslih, zato opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za pediatrične bolnike. Za kvantitativne razlike v varnostnem profilu glejte razdelek 4.8.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar pomeni, da v bistvu ne vsebuje natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastične, imunosupresivne ali kortikosteroidne terapije

Tegomilfumarata niso preučili v kombinaciji z zdravili proti novotvorbam ali imunosupresivi, zato je potrebna pri sočasni uporabi s temi zdravili previdnost. V kliničnih študijah z multiplo sklerozo sočasno zdravljenje recidivov s kratkim ciklom intravenskih kortikosteroidov ni bilo povezano s klinično pomembnim zvišanjem okužb.

Cepiva

Med zdravljenjem s tegomilfumaratom lahko pride v poštev sočasna uporaba neživih cepiv v skladu z nacionalnimi programi cepljenja. V klinični študiji, ki je zajela skupaj 71 bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, so bolniki, ki so prejeli dimetilfumarat v odmerku 240 mg dvakrat na dan, vsaj 6 mesecev (n=38) ali nepegiliran interferon vsaj 3 mesece (n=33), razvili primerljiv imunski odziv (definiran kot ≥ 2 -kratno zvečanje titra pred cepljenjem na titer po cepljenju) na tetanusni toksoid (spominski antigen) in na konjugirano meningokokno C polisaharidno cepivo (neoantigen), medtem ko je imunski odziv na različne serotipe nekonjugiranega 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (od celic T neodvisni antigen) variiral v obeh zdravljenih skupinah. Pozitiven imunski odziv, opredeljen kot ≥ 4 -kratno zvečanje titra protiteles proti trem cepivom, je doseglo manj preiskovancev v obeh zdravljenih skupinah. Opazili so manjše številčne razlike v odzivu na tetanusni toksoid in prevmokokni polisaharid serotipa 3 v korist nepegiliranega interferona.

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti živih atenuiranih cepiv pri bolnikih, ki jemljejo tegomilfumarat, ni na voljo. Živa cepiva lahko predstavljajo večje tveganje za klinične okužbe, zato jih bolnikom, ki se zdravijo s dimetilfumaratom, ni dovoljeno dati, razen v izjemnih primerih, ko je to možno tveganje za posameznika manjše, kot tveganje, če ne bi bil cepljen.

Drugi derivati fumarne kisline

Med zdravljenjem se je treba sočasni uporabi z drugimi derivati fumarne kisline (lokalni ali sistemski, npr. dimetilfumarat) izogibati.

Pri ljudeh dimetilfumarat izčrpno presnavljajo esterase, preden doseže sistemski obtok in se nadalje presnovi v ciklu trikarboksilne kisline, pri katerem ne sodeluje sistem citokroma P450 (CYP). Možnih tveganj medsebojnega delovanja zdravil v študijah *in vitro* zaviranja in indukcije CYP, študiji p-glikoproteina ali študijah vezave beljakovin dimetilfumarata in monometilfumarata (primarnega presnovka tegomilfumarata) niso opredelili.

Učinki drugih snovi na dimetilfumarat

Pogosto uporabljena zdravila pri bolnikih z multiplo sklerozo, intramuskularni interferon beta-1a in glatiramer acetat, so klinično preskusili glede možnih medsebojnih interakcij z dimetilfumaratom; spremembe farmakokinetičnega profila dimetilfumarata niso ugotovili.

Dokazi, pridobljeni v študijah na zdravih prostovoljcih, kažejo, da vročinske oblike, povezane z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. V dveh študijah na zdravih prostovoljcih odmerjanje 325 mg (ali ustreznika) acetilsalicilne kisline brez gastrozistentne obloge 30 minut pred uporabo dimetilfumarata, ki je v prvi študiji trajalo 4 dni, v drugi pa 4 tedne, ni spremenilo farmakokinetičnega profila dimetilfumarata. Pred dajanjem acetilsalicilne kisline skupaj s tegomilfumaratom bolnikom z recidivno-remitentno multiplo sklerozo je treba pretehtati možna tveganja, povezana z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino. Dolgotrajne (> 4 tednov) neprekinjene uporabe acetilsalicilne kisline niso raziskovali (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (kot so aminoglikozidi, diuretiki, nesteroidna protivnetna zdravila ali litij) lahko poveča možnost neželenih učinkov na ledvice (npr. proteinurija, glejte razdelek 4.8) pri bolnikih, ki jemljejo tegomilfumarat (glejte razdelek 4.4 Krvni/laboratorijski testi).

Uživanje zmernih količin alkohola ni spremenilo izpostavljenosti dimetilfumaratu in ni bilo povezano z zvišanjem neželenih učinkov. Uživanju velikih količin močnih alkoholnih pijač (več kot 30 vol. %) se je treba izogibati eno uro po jemanju dimetilfumarata, ker alkohol lahko zviša pogostnost neželenih učinkov v prebavilih.

Učinki dimetilfumarata na druge snovi

Čeprav interakcije s tegomilfumaratom niso bile proučevane, študije indukcije CYP *in vitro* niso pokazale medsebojnega delovanja med tegomilfumaratom in peroralnimi kontraceptivi. V študiji *in vivo* sočasno dajanje dimetilfumarata s kombiniranim peroralnim kontraceptivom (norgestimat in etinilestradiol) ni povzročilo pomembnih sprememb v izpostavljenosti peroralnemu kontraceptivu. S peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progesterogene, niso opravili študij medsebojnega delovanja, vendar ne pričakujemo učinka tegomilfumarata na izpostavljenost drugim kontraceptivom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja dimetilfumarata so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tegomilfumarata pri nosečnicah ni. Na voljo je zmerno število podatkov o uporabi pri nosečnicah za drugo snov dimetilfumarat (med 300- in 1000 izidov nosečnosti), ki temeljijo na registru nosečnosti in spontanah poročilih v obdobju trženja. V registru nosečnosti za dimetilfumarat je bilo dokumentiranih 289 prospektivno zbranih izidov nosečnosti pri bolnicah z MS, ki so bile izpostavljene dimetilfumaratu. Mediana trajanja izpostavljenosti dimetilfumaratu je bila 4,6 tedna gestacije z omejeno izpostavljenostjo po šestem tednu gestacije (44 izidov nosečnosti). Izpostavljenost dimetilfumaratu v tako zgodnji nosečnosti ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost v primerjavi s splošno populacijo. Tveganje pri daljši izpostavljenosti dimetilfumaratu ali izpostavljenosti v poznejših fazah nosečnosti ni znano.

Študije dimetilfumarata na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte razdelek 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tegomilfumarata bolje izogibati. Tegomilfumarat se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je nujno potrebno in če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se tegomilfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja s tegomilfumaratom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu tegomilfumarata na plodnost pri ljudeh. Podatki iz predkliničnih študij z drugo substanco, dimetilfumaratom, ne kažejo povečanega tveganja za zmanjšano plodnost (glej razdelek 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tegomilfumarat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Po peroralni uporabi se tegomilfumarat in dimetilfumarat hitro presnovita v monometilfumarat, preden prideta v sistemski obtok, in neželeni učinki so podobni, ko se presnovita.

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so vročinski oblivi (35 %) in neželeni dogodki v prebavilih (tj. driska (14 %), navzea (12 %), bolečine v trebuhu (10 %), bolečine v zgornjem delu trebuha (10 %)). Vročinski oblivi in neželeni dogodki v prebavilih so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo vročinski oblivi in neželeni dogodki v prebavilih, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Najpogostejši neželeni učinki, ki so pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, vodili do prekinitve zdravljenja (pojavnost > 1 %), so bili vročinski oblivi (3 %) in neželeni dogodki v prebavilih (4 %).

V placebom nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih študijah je 2513 bolnikov prejelo dimetilfumarat v obdobjih do 12 let, s skupno izpostavljenostjo, enakovredno 11.318 oseb-letom. Skupno 1169 bolnikov se je zdravilo z dimetilfumaratom vsaj 5 let, 426 bolnikov pa se je zdravilo z dimetilfumaratom vsaj 10 let. Izkušnje iz nekontroliranih kliničnih preskušanj so v skladu z izkušnjami iz s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki izhajajo iz kliničnih študij, študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in spontanah poročil, so predstavljeni v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA, in glede na MedDRA organske sisteme. Incidenca spodnjih neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\,000$)
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	gastroenteritis	pogosti
	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)	neznana pogostnost
	herpes zoster	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija	pogosti
	levkopenija	pogosti
	trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	anafilaksija	neznana pogostnost
	dispneja	neznana pogostnost
	hipoksija	neznana pogostnost
	hipotenzija	neznana pogostnost
	angioedem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	pekoč občutek	pogosti
Žilne bolezni	vročinski oblivi	zelo pogosti
	vročinski valovi	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinoreja	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	slabost	zelo pogosti
	bolečine v zgornjem delu trebuha	zelo pogosti
	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
	dispepsija	pogosti
	gastritis	pogosti
	bolezni prebavil	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana aspartat aminotransferaza	pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza	pogosti
	z zdravili povzročena okvara jeter	redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti
	izpuščaj	pogosti
	eritem	pogosti
	alopecija	pogosti
Bolezni sečil	proteinurija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek vročine	pogosti
Preiskave	v urinu izmerjeni ketoni	zelo pogosti
	v urinu prisoten albumin	pogosti
	znižanje števila belih krvnih celic	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Vročinski oblivi

V s placebom nadzorovanih študijah je bila pojavnost vročinskih oblivov (34 % v primerjavi s 4 %) in vročinskih valov (7 % proti 2 %) pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, večja v primerjavi s placebom. Vročinski obliv je običajno opisan kot vročinski obliv ali vročinski val, lahko pa vključuje še druge pojave (npr. občutek vročine, rdečino, srbenje in pekoč občutek). Vročinski oblivi so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo vročinski oblivi, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih so se vročinski oblivi pojavljali, so bili ti dogodki blagi ali zmerni. Na splošno so se zaradi vročinskih oblivov 3 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, prenehali zdraviti. Incidenca resnih vročinskih oblivov, za katere so lahko značilni generalizirani eritem, izpuščaj in/ali pruritus, so opazili pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte razdelke 4.2, 4.4 in 4.5).

Prebavne težave

Incidenca neželenih dogodkov v prebavilih (npr. driska [14 % v primerjavi z 10 %], slabost [12 % v primerjavi z 9 %], bolečina v zgornjem delu trebuha [10 % v primerjavi s 6 %], bolečina v trebuhu [9 % v primerjavi s 4 %], bruhanje [8 % v primerjavi s 5 %] in dispepsija [5 % v primerjavi s 3 %]) je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Neželeni reakcije v prebavilih so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo neželeni dogodki v prebavilih, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih so se neželeni dogodki v prebavilih pojavljali, so bili blagi ali zmerni. Štirje odstotki (4 %) bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, so se zaradi neželenih dogodkov v prebavilih prenehali zdraviti. Incidenca resnih neželenih učinkov v prebavilih, vključno z gastroenteritisom in gastritisom, se je pojavila pri 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte razdelek 4.2).

Jetrna funkcija

Na podlagi podatkov iz študij, kontroliranih s placebom je imela večina bolnikov z zvišanji jetrne transaminaze < 3-krat višje od zgornje meje normalnega območja (ULN). Večja incidenca zvišanj jetrnih transaminaz pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi s placebom, je bila opazna predvsem prvih 6 mesecev zdravljenja. Zvišanja alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze, ≥ 3 -krat ULN, so opazili pri 5 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 6 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prekinitev zdravljenja zaradi zvišanja jetrnih transaminaz je bila < 1 % in podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom ali s placebom. Zvišanja transaminaz na ≥ 3 -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN v študijah, kontroliranih s placebom, niso ugotovili.

Po uporabi dimetilfumarata so pri izkušnjah v obdobju trženja poročali o zvišanju jetrnih encimov in primerih z zdravilom povzročene okvare jeter (zvišanje transaminaz na ≥ 3 -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN). Ti neželeni učinki so izzveneli po prekinitvi zdravljenja.

Limfopenija

V študijah, kontroliranih s placebom, je imela večina bolnikov (> 98 %) pred začetkom zdravljenja normalne vrednosti limfocitov. Po zdravljenju z dimetilfumaratom se je povprečno število limfocitov v prvem letu zmanjšalo, preden je doseglo konstantno raven. Povprečno se je število limfocitov zmanjšalo za približno 30 % od izhodiščne vrednosti. Povprečno in mediano število limfocitov je ostalo v normalnih mejah. Število limfocitov < $0,5 \times 10^9/l$ so ugotovili pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in 6 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Število limfocitov < $0,2 \times 10^9/l$

so ugotovili pri 1 bolniku, zdravljenim z dimetilfumaratom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo.

V kliničnih študijah (kontroliranih in nekontroliranih) je 41 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, imelo limfopenijo (v teh študijah opredeljeno kot $< 0,91 \times 10^9/l$). Blaga limfopenija (število $\geq 0,8 \times 10^9/L$ do $< 0,91 \times 10^9/L$) se je pojavila pri 28 % bolnikov; zmerna limfopenija (število $\geq 0,5 \times 10^9/L$ do $< 0,8 \times 10^9/L$), ki je trajala vsaj šest mesecev, se je pojavila pri 11 % bolnikov; huda limfopenija (število $< 0,5 \times 10^9/L$), ki je trajala vsaj šest mesecev, se je pojavila pri 2 % bolnikov. V skupini s hudo limfopenijo je pri nadaljevanju zdravljenja večina rezultatov števila limfocitov ostala $< 0,5 \times 10^9/l$.

Poleg tega je v nekontrolirani, prospektivni študiji po začetku trženja zdravila v 48. tednu zdravljenja z dimetilfumaratom ($n=185$) pri do 37 % bolnikov prišlo do zmerne (število $\geq 0,2 \times 10^9/L$ do $< 0,4 \times 10^9/L$) ali pri do 6 % bolnikov do hudega ($< 0,2 \times 10^9/L$) zmanjšanja števila CD4+ T celic, medtem ko se je število CD8+ T celic pogosteje zmanjšalo pri do 59 % bolnikov s številom $< 0,2 \times 10^9/L$ in pri 25 % bolnikov s številom $< 0,1 \times 10^9/L$. V kontroliranih in nekontroliranih kliničnih študijah so bolnike, ki so prenehali z zdravljenjem z dimetilfumaratom s številom limfocitov pod spodnjo mejo normale (LLN), spremljali glede okrevanja števila limfocitov do LLN (glejte razdelek 5.1).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri jemanju dimetilfumarata so poročali o primerih okužbe z virusom John Cunningham (JC), ki povzroča progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) (glejte razdelek 4.4). PML je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost. V enem od kliničnih preskušanj je en bolnik, ki je jemal dimetilfumarat, razvil PML v začetni fazi dolgotrajne hude limfopenije (število limfocitov pretežno $< 0,5 \times 10^9/l$ 3,5 leta) s smrtnim izidom. V obdobju trženja zdravila se je PML pojavila tudi pri zmerni in blagi limfopeniji (od $> 0,5 \times 10^9/l$ do $< LLN$, opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija).

V več primerih PML z določitvijo podskupin celic T v času diagnoze PML, je bilo ugotovljeno, da se je število celic T CD8+ zmanjšalo na $< 0,1 \times 10^9/l$, medtem ko je bilo zmanjšanje števila celic T CD4+ spremenljivo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) in je bolj koreliralo s splošno resnostjo limfopenije (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $< LLN$). Posledično se je razmerje med CD4+/CD8+ pri teh bolnikih povečalo.

Dolgotrajna zmerna do huda limfopenija se zdi, da poveča tveganje za PML z dimetilfumaratom, vendar se je PML pojavila tudi pri bolnikih z blago limfopenijo. Poleg tega se je v obdobju trženja zdravila večina primerov PML pojavila pri bolnikih, starih več kot 50 let.

Okužbe s herpesom zostrom

Pri uporabi dimetilfumarata so poročali o okužbah s herpesom zostrom. V dolgoročni podaljšani študiji, ki še poteka, v okviru katere se je z dimetilfumaratom zdravilo 1736 bolnikov z MS, se je pri približno 5 % bolnikov vsaj enkrat pojavil herpes zoster, od teh okužb je bilo 42 % blagih, 55 % zmernih in 3 % hudih. Čas do pojava herpes zostra od prvega odmerka dimetilfumarata je segal od približno 3 mesecev do 10 let. Štirje bolniki so doživeli resne dogodke, ki so se vsi razrešili. Pri večini preiskovancev, tudi tistih z resno okužbo s herpesom zostrom, je bilo število limfocitov nad spodnjo mejo normale. Pri večini preiskovancev s sočasnim številom limfocitov pod LLN je bila limfopenija ocenjena kot zmerna ali huda. V obdobju trženja zdravila v večini primerov okužba s herpesom zostrom ni bila resna in je bila odpravljena z zdravljenjem. Pri bolnikih, okuženih s herpesom zostrom, so iz obdobja trženja na voljo omejeni podatki glede absolutnega števila limfocitov (ALC – absolute lymphocyte count). V primerih, o katerih so poročali, pa je večina bolnikov imela zmerno limfopenijo (od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) ali hudo limfopenijo (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) (glejte razdelek 4.4).

V s placebom kontroliranih študijah so bile izmerjene vrednosti ketonov v urinu (1+ ali več) pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom (45 %), v primerjavi s placebom (10 %). V kliničnih preskušanjih niso opazili neugodnih kliničnih posledic.

Ravni 1,25-dihidroksivitamina D so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmanjšale (mediana odstotka zmanjšanja od izhodiščne vrednosti pri 2 letih 25 % v primerjavi s 15 %), ravni paratiroidnega hormona (PTH) pa so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zvišale (mediana odstotka zvišanja od izhodišča pri 2 letih 29 % v primerjavi s 15 %). Povprečne vrednosti obeh parametrov so ostale znotraj normalnih vrednosti.

Prehodno zvečanje povprečnega števila eozinofilcev so ugotavljali v prvih 2 mesecih zdravljenja.

Pediatrična populacija

V 96-tedenskem odprtem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z RRMS (n = 7 starih od 10 do manj kot 13 let in n = 71 starih od 13 do manj kot 18 let) so bili bolniki zdravljeni s 120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato 240 mg dvakrat na dan preostali del zdravljenja. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih je bil podoben kot tisti, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih.

Zasnova pediatričnega kliničnega preskušanja se je razlikovala od kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, pri odraslih. Zato ni mogoče izključiti možnosti, da je zasnova kliničnega preskušanja prispevala k številnim razlikam v neželenih reakcij med pediatrično in odraslo populacijo.

Pogostejše so poročali o naslednjih neželenih dogodkih ($\geq 10\%$) pri pediatrični populaciji kot pri odrasli populaciji:

- o glavobolu so poročali pri 28 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 36 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a;
- o boleznih prebavil so poročali pri 74 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 31 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri dimetilfumaratu najpogostejše poročali o bolečinah v trebuhu in bruhanju;
- o boleznih dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora so poročali pri 32 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 11 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri dimetilfumaratu najpogostejše poročali o orofaringealni bolečini in kašlju;
- o dismenoreji so poročali pri 17 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 7 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a.

V majhni 24-tedenski odprti nenadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let (120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato pa 240 mg dvakrat na dan preostanek zdravljenja; varnostna populacija, n=22), ki ji je sledila 96-tedenska podaljšana študija (240 mg dvakrat na dan; varnostna populacija n=20), varnostni profil je bil podoben tistemu pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primerih prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, so bili opisani simptomi skladni z znanim profilom neželenih učinkov zdravila. Niti ni znanih terapevtskih ukrepov, ki bi povečali izločanje

dimetilfumarata, niti znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo uvesti simptomatsko podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX10

Mehanizem delovanja

Mehanizem, s katerim tegomilfumarat povzroča terapevtske učinke pri multipli sklerozi, ni čisto razumljen. Tegomilfumarat deluje prek glavnega aktivnega presnovka, monometilfumarata. Predklinične študije kažejo, da so farmakodinamični odgovori monometilfumarata v glavnem posredovani prek aktivacije transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2 ((erythroid-derived 2)-like 2). Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri bolnikih zvišuje antioksidativne gene, odvisne od Nrf2 (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

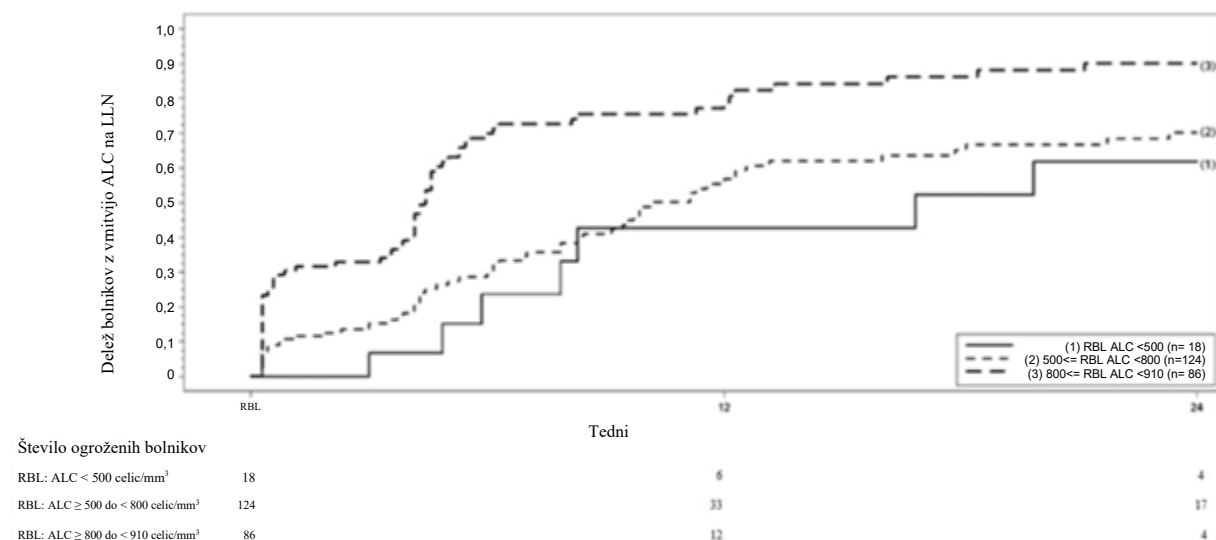
Farmakodinamični učinki

Učinki na imunski sistem

Dimetilfumarat je v predkliničnih in kliničnih študijah pokazal protivnetne in imunomodulacijske lastnosti. V predkliničnih modelih dimetilfumarat in monometilfumarat, glavni presnovek dimetilfumarata in tegomilfumarata, močno zmanjšujeta imunsko aktivacijo celic in posledično sproščanje pro-vnetnih citokinov kot odgovor na vnetne dražljaje. V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriaro je dimetilfumarat vplival na fenotipe limfocitov z zmanjšanjem regulacije profilov pro-vnetnih citokinov (TH1, TH17), s čimer zavira protivnetni odziv (TH2). Dimetilfumarat kaže terapevtski učinek pri več modelih vnetnih in nevrovnetnih poškodb. V študijah 3. faze pri bolnikih z MS (DEFINE, CONFIRM in ENDORSE) se je po zdravljenju z dimetilfumaratom v prvem letu povprečno število limfocitov v povprečju zmanjšalo za približno 30 % izhodiščne vrednosti, nato pa je doseglo konstantno raven. V teh študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z dimetilfumaratom pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN, 910 celic/mm³), glede vračanja števila limfocitov na LLN.

Slika 1 kaže delež bolnikov, za katere so ocenili, da so dosegli LLN na podlagi Kaplan-Meierjeve metode brez dolgotrajne hude limfopenije. Izhodišče vračanja (RBL - recovery baseline) je bilo opredeljeno kot zadnje ALC med zdravljenjem pred ukinitvijo dimetilfumarata. Ocenjeni delež bolnikov, katerih limfociti so se vrnil na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12. in 24. tednu, ki so imeli blago, zmerno ali hudo limfopenijo v RBL, je prikazan v preglednici 1, preglednici 2 in preglednici 3 s 95-odstotnimi točkovnimi intervali zaupanja. Standardna napaka Kaplan-Meierjevega ocenjevalca funkcije preživetja je izračunana z Greenwoodovo formulo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov z vrnitvijo na LLN ≥ 910 celic/mm³ iz izhodišča vračanja (RBL)



Preglednica 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z blago limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z blago limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N=86	12. teden N=12	24. teden N=4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Bolniki z ALC < 910 in ≥ 800 celic/mm³ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Preglednica 2: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z zmerno limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL), bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z zmerno limfopenijo ^a , ki so ogroženi	Izhodišče N=124	12. teden N=33	24. teden N=17
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Bolniki z ALC < 800 in ≥ 500 celic/mm³ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Preglednica 3: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, s hudo limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov s hudo limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N=18	12. teden N=6	24. teden N=4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Bolniki z ALC < 500 celic/mm³ v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Klinična učinkovitost in varnost

Tegomilfumarat in dimetilfumarat se po peroralni uporabi hitro presnavljata z esterazami, preden prideta v sistemski obtok, v isti aktivni presnovek, monometilfumarat. Z analizo izpostavljenosti monometilfumaratu je bila dokazana primerljivost farmakokinetike tegomilfumarata z dimetilfumaratom (glejte razdelek 5.2), zato se pričakuje, da bodo profili učinkovitosti podobni. Tudi

narava, vzorec in pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v obeh ključnih študijah bioekvivalence, so bili podobni za tegomilfumarat in dimetilfumarat.

Klinične študije z dimetilfumaratom

Opravili so dve 2-letni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (DEFINE s 1234 bolniki in CONFIRM s 1417 bolniki) pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS). Bolniki s progresivnimi oblikami MS v ti študiji niso bili vključeni.

Učinkovitost (glejte preglednico 4) in varnost so dokazali pri bolnikih z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (EDSS – expanded disability status scale) z rezultati od 0 do vključno 5, ki so imeli vsaj 1 recidiv v letu pred randomizacijo, ali pri katerih je magnetno resonančno slikanje (MRS) možganov, opravljeno 6 tednov pred randomizacijo, pokazalo vsaj eno lezijo, vidno z gadolinijem (Gd+). Študija CONFIRM je bila slepa za ocenjevalca (tj. za zdravnika v študiji/raziskovalca, ki je ocenjeval odziv na zdravljenje v okviru študije) in je kot primerjalno zdravilo uporabila glatiramer acetat.

V študiji DEFINE so imeli pacienti naslednje mediane osnovne značilnosti: starost 39 let, trajanje bolezni 7,0 let, ocena EDSS 2,0. Poleg tega je imelo 16 % bolnikov oceno EDSS > 3,5, 28 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 42 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 36 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 1,4).

V študiji CONFIRM so imeli bolniki naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 37 let, trajanje bolezni 6,0 let, rezultat po EDSS 2,5. Poleg tega je imelo 17 % bolnikov oceno EDSS > 3,5, 32 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 30 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 45 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 2,4).

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z dimetilfumaratom, klinično pomembno in statistično pomembno zmanjšanje primarnega opazovanega dogodka v študiji DEFINE, delež bolnikov z recidivom pri 2 letih; in primarnega opazovanega dogodka v študiji CONFIRM, letna stopnja recidivov (ARR – annualised relapse rate), pri 2 letih.

V študiji CONFIRM je bila vrednost ARR za glatiramer acetat 0,286, za placebo pa 0,401, kar ustreza 29-odstotnemu zmanjšanju ($p=0,013$), ki je v skladu z odobrenimi informacijami o predpisovanju.

Preglednica 4: Klinični in MRS opazovani dogodki v študijah DEFINE in CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	placebo	dimetilfumarat 240 mg dvakrat na dan	placebo	dimetilfumarat 240 mg dvakrat na dan	glatiramerijev acetat
Klinični opazovani dogodki^a					
Št. bolnikov	408	410	363	359	350
Letni delež recidiva	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Razmerje tveganj (95 % IZ)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Delež recidivov	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Delež z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)

Delež s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Opazovani dogodki na MRI^b					
Št. bolnikov	165	152	144	147	161
Povprečno število (mediana) novih ali na novo povečanih lezij T2 v 2 letih	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Povprečno razmerje lezij (95 % IZ)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Povprečno število (mediana) lezij Gd pri 2 letih	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razmerje obetov (95 % IZ)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Povprečno število (mediana) novih hipointenzivnih lezij T1 v 2 letih	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Povprečno razmerje lezij (95 % IZ)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Vse analize kliničnih opazovanih dogodkov so bile z namenom zdravljenja; ^b v analizi MRS je bila uporabljena kohorta MRS

*vrednost $P < 0,05$; **vrednost $P < 0,01$; ***vrednost $P < 0,0001$; #ni statistično pomembno

V odprto nekontrolirano 8-letno podaljšano študijo (ENDORSE) je bilo vključenih 1.736 primernih bolnikov z RRMS iz ključnih študij (DEFINE in CONFIRM). Primarni cilj študije je bil oceniti dolgoročno varnost dimetilfumarata pri bolnikih z RRMS. Od 1.736 bolnikov se jih je približno polovica (909, 52 %) zdravila 6 let ali več. 501 bolnik se je stalno zdravil z dimetilfumaratom v odmerku 240 mg dvakrat na dan v vseh 3 študijah, 249 bolnikov, ki so predhodno prejeli placebo v študijah DEFINE in CONFIRM, pa je prejelo zdravljenje z 240 mg dvakrat na dan v študiji ENDORSE. Bolniki, ki so stalno prejeli zdravljenje dvakrat na dan, so se zdravili do 12 let.

Med študijo ENDORSE več kot pol vseh bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom v odmerku 240 mg dvakrat na dan, ni imelo recidiva. Pri bolnikih, ki so se stalno zdravili dvakrat na dan v vseh 3 študijah, je bil prilagojeni ARR 0,187 (95 % IZ: 0,156; 0,224) v študijah DEFINE in CONFIRM in 0,141 (95 % IZ: 0,119; 0,167) v študiji ENDORSE. Pri bolnikih, ki so prej prejeli placebo, se je prilagojeni ARR zmanjšal od 0,330 (95 % IZ: 0,266; 0,408) v študijah DEFINE in CONFIRM na 0,149 (95 % IZ: 0,116; 0,190) v študiji ENDORSE.

V študiji ENDORSE večina bolnikov (> 75 %) ni imela potrjenega napredovanja invalidnosti (merjenega kot 6-mesečnega trajnega napredovanja invalidnosti). Združeni rezultati iz teh treh študij so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z dimetilfumaratom, skladne in majhne deleže potrjenega napredovanja invalidnosti, z rahlim zvečanjem povprečnih rezultatov po EDSS v študiji ENDORSE. Rezultati MRS (do 6. leta, vključno s 752 bolniki, ki so bili predhodno vključeni v kohorto MRS študij DEFINE in CONFIRM), so pokazali, da večina bolnikov (približno 90 %) ni imela lezij, vidnih z Gd. V vseh 6 letih je prilagojeno povprečno število novih ali na novo povečanih lezij T2 in novih lezij T1 na leto ostalo majhno.

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študijah DEFINE in CONFIRM so v podskupini bolnikov z zelo aktivno boleznijo opazili učinke stalnega zdravljenja na recidive, medtem ko so učinki glede na čas pri 3-mesečnem trajnostnem napredovanju bolezni niso bili jasno dokazani. Zaradi zasnove študije je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot sledi:

- bolniki z 2 ali več recidivi v enem letu ali z eno ali več lezijo, vidno z Gd pri MRS možganov (n = 42 za DEFINE; n = 51 za CONFIRM) ali

- bolniki, ki se niso odzivali na poln in ustrezen cikel (vsaj eno leto zdravljenja) z beta-interferoni, ki so imeli v preteklem letu vsaj 1 recidiv, medtem ko so se zdravili, in ki so imeli vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij na MRS lobanje ali vsaj 1 lezijo, vidno z Gd, ali bolniki, ki so v preteklem letu imeli nespremenjeno ali večje število lezij v primerjavi s prejšnjima 2 letoma (n = 177 za DEFINE; n = 141 za CONFIRM).

Pediatrična populacija

Učinkovitost tegomilfumarata pri pediatričnih bolnikih ni bila dokazana. Ker pa je bila bioekvivalenca tegomilfumarata in dimetilfumarata dokazana pri odraslih, se na podlagi teh rezultatov pričakuje, da bodo ekvimolarni odmerki tegomilfumarata povzročili podobne ravni izpostavljenosti monometilfumaratu pri mladostnikih z RRMS, starimi od 13 do 17 let, kot so jih opazili pri tej populaciji z dimetilfumaratom.

Varnost in učinkovitost dimetilfumarata pri pediatrični RRMS so ocenili v randomizirani odprti aktivno kontrolirani (interferon beta-1a) študiji s paralelnima skupinama bolnikov z RRMS, starih od 10 do manj kot 18 let. Sto petdeset bolnikov so randomizirali na dimetilfumarat (240 mg dvakrat na dan peroralno) ali interferon beta-1a (30 µg intramuskularno enkrat na teden) 96 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov brez novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na možganskih MRS v 96. tednu. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bilo število novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na MRS možganov v 96. tednu. Predstavljena je deskriptivna statistika, ker ni bila vnaprej načrtovana nobena potrditvena hipoteza za primarni opazovani dogodek.

Delež bolnikov v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent-to-treat), brez novih ali na novo rastočih MRS lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče je bil 12,8 % pri dimetilfumaratu proti 2,8 % v skupini z interferonom beta-1a. Srednje število novih ali na novo rastočih lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče, prilagojeno za izhodiščno število lezij T2 in starost (populacija ITT, iz katere so izključili bolnike brez meritev MRS), je bilo 12,4 pri dimetilfumaratu in 32,6 pri interferonu beta-1a.

Verjetnost kliničnega recidiva ob koncu 96-tedenskega obdobja odprte študije je bila 34 % v skupini z dimetilfumaratom in 48 % v skupini z interferonom beta-1a.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih (starih od 13 do manj kot 18 let), ki so prejeli dimetilfumarat, je bil kvalitativno skladen s tistim, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih (glejte razdelek 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinične študije s tegomilfumaratom

Klinični razvojni program s trdimi kapsulami tegomilfumarata obsega štiri farmakokinetične študije pri zdravih odraslih osebah.

Začetna študija je omogočila opredelitev varnega razpona odmerkov tegomilfumarata, opis presnove pri človeku in izbiro končne farmacevtske formulacije za naslednje ključne študije bioekvivalence.

Tri ključne študije bioekvivalence so bile izvedene v različnih pogojih obroka. Vse tri študije so bile podobno zasnovane in izvedene v podobnih študijskih populacijah zdravih moških in žensk.

Peroralno uporabljen tegomilfumarat je predmet hitre predsistemske hidrolize z esterazami, kjer se pretvori v svoj najpomembnejši aktivni presnovek, monometilfumarat, in neaktivne presnovke. Po peroralni uporabi zdravila dimetilfumarata v plazmi ni mogoče določiti. Zato so bile vse ocene bioekvivalence s tegomilfumaratom izvedene s koncentracijami monometilfumarata v plazmi.

Farmakokinetična ocena je ocenila izpostavljenost monometilfumaratu po peroralnem dajanju 348 mg tegomilfumarata in 240 mg dimetilfumarata. Bioekvivalenčne študije so bile izvedene s tegomilfumaratom na tešče, v pogojih z nizko vsebnostjo maščob in kalorij (enakovredno zaužitju

lahkega obroka ali prigrizka) ter v pogojih z visoko vsebnostjo maščob in kalorij. Pričakuje se, da bo tegomilfumarat zagotavljal podoben splošni profil učinkovitosti in varnosti kot dimetilfumarat.

Absorpcija

Gastrorezistentne trde kapsule s tegomilfumaratom vsebujejo minitablete, ki so zaščitene z enterično oblogo, zato se absorpcija začne šele, ko le te zapustijo želodec (na splošno manj kot 1 uro). Mediani T_{max} monometilfumarata po dajanju trdih kapsul tegomilfumarata je 2,0 uri (razpon od 0,75 do 5,0 ure), če se tegomilfumarat daje na tešče, in 4,67 ure (razpon od 0,67 do 9,0 ure), če se tegomilfumarat daje po obroku. Po enkratnem odmerku 348 mg, danem na tešče oz. ob sitosti, je bila povprečna najvišja koncentracija monometilfumarata (C_{max}) 2846,12 ng/ml oz. 1443,49 ng/ml. Celoten obseg izpostavljenosti monometilfumaratu (tj. AUC_{0-inf}) na tešče oz. ob sitosti je bil pri zdravih osebah 3693,05 ng/ml*h oz. 3086,56 ng/ml*h. Na splošno sta se vrednosti C_{max} in AUC monometilfumarata povečali približno sorazmerno z odmerkom v razponu preučevanih odmerkov (174,2 mg do 348,4 mg tegomilfumarata v enkratnih odmerkih).

Vendar pa je treba tegomilfumarat jemati s hrano zaradi boljšega prenašanja vročinskih oblivov ali neželenih dogodkov v prebavilih (glejte razdelek 4.2).

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve monometilfumarata po peroralni uporabi 240 mg dimetilfumarata je med 60 l in 90 l. Vezava monometilfumarata na človeške plazemske beljakovine je bila manjša od 25 % in ni bila odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Pri ljudeh se tegomilfumarat v veliki meri presnavlja z esterazami, ki so prisotne povsod v prebavilih, krvi in tkivih, preden doseže sistemski krvni obtok. Presnova tegomilfumarata z esterazo tvori monometilfumarat, aktivni presnovek, in tetraetilenglikol kot glavni neaktivni presnovek. Povprečna izpostavljenost tetraetilenglikolu (TTEG; merjeno z AUC_{0-t}) zmerno presega povprečno izpostavljenost monometilfumaratu za približno 22 %. Pri ljudeh so monometilfumariltetraetilenglikolni ester fumarne kisline (FA-TTEG-MMF) in fumariltetraetilenglikol (FA-TTEG) prepoznali kot prehodna manj pomembna presnovka v plazmi v koncentracijskem območju ng/mL. Podatki *in vitro* z uporabo frakcij S9 človeških jeter kažejo na hitro presnovo v fumarno kislino, tetraetilenglikol oziroma monometilfumarat.

Nadalje se monometilfumarat presnovi z esterazami v ciklu trikarboksilne kisline (TCA), brez sodelovanja sistema citokroma P450 (CYP). V plazmi iz monometilfumarata nastanejo fumarna in citronska kislina ter glukoza.

Izločanje

Monometilfumarat se v glavnem izloči kot ogljikov dioksid v izdihanem zraku, le v sledovih pa se najde v urinu. Končni razpolovni čas monometil fumarata je kratek (približno 1 uro), pri večini posameznikov pa po 24 urah v obtoku ni prisotnega monometil fumarata.

Pri večkratnih odmerkih tegomilfumarata v terapevtskem režimu se ne pričakuje kopičenja matične učinkovine ali monometilfumarata.

Tetraetilenglikol (TTEG) se izloči iz plazme s povprečnim končnim razpolovnim časom $\pm$ SD $1,18 \pm 0,12$ ure. Tetraetilenglikol se večinoma izloči z urinom.

Linearnost

Izpostavljenost monometilfumaratu se poveča približno sorazmerno odmerku z enkratnimi odmerki tegomilfumarata v preučenem razponu odmerkov od 174,2 mg do 348,4 mg, kar ustreza razponu odmerkov dimetilfumarata od 120 mg do 240 mg.

Linearnost odmerka pri peroralnih formulacijah dimetilfumarata je pokazala, da izpostavljenost povezanemu monometilfumaratu narašča približno sorazmerno z odmerkom pri enkratnih in večkratnih odmerkih v razponu od 49 mg do 980 mg, ki je bil proučevan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi rezultatov analize variance (ANOVA) je telesna masa glavna sospremenljivka izpostavljenosti monometilfumaratu (po C_{max} in AUC) pri osebah z RRMS, vendar ni vplivala na ukrepe glede varnosti in učinkovitosti, ki so jih ovrednotili v kliničnih študijah.

Spol in starost nista klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko monometilfumarata. Farmakokinetike pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso preučili.

Pediatrska populacija

Farmakokinetični profil monometilfumarata po uporabi tegomilfumarata ni raziskan. Farmakokinetični profil dimetilfumarata v odmerku 240 mg dvakrat na dan so ocenjevali v majhni odprti nekontrolirani študiji pri bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let ($n = 21$). Farmakokinetika dimetilfumarata pri teh mladostnikih je bila skladna s farmakokinetiko, ki so jo predhodno ugotovili pri odraslih bolnikih (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, kar ustreza celotni dnevni AUC 7,24 h.mg/l).

Ker je bila bioekvivalenca tegomilfumarata in dimetilfumarata dokazana pri odraslih, se na podlagi teh rezultatov pričakuje, da bodo ekvimolarni odmerki tegomilfumarata povzročili podobne ravni izpostavljenosti monometilfumaratu pri mladostnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let, kot so jih opazili pri tej populaciji z dimetilfumaratom.

Okvara ledvic

Ocena farmakokinetike pri osebah z ledvično okvaro ni bila izvedena.

Okvara jeter

Ker tegomilfumarat in monometilfumarat presnavljajo esterase brez udeležbe sistema CYP450, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro jeter niso izvedli (glejte razdelka 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenaza

Študij genotoksičnosti tegomilfumarata niso izvedli.

Dimetilfumarat in monometilfumarat sta bila negativna v nizu preskusov *in vitro* (Ames, kromosomska aberacija celic sesalcev). Dimetilfumarat je bil pri podganah v preskusu mikronukleusov *in vivo* negativen.

Človeški metabolit FA-TTEG-MMF je bil negativen v testu AMES in *in vivo* kombiniranem mikronukleusnem in kometnem testu pri podganah.

Objavljeni podatki o človeškem presnovku TTEG so bili ocenjeni kot negativni v številnih *in vitro* študijah mutagenaze in citogenetike. Poleg tega sta dva mikronukleusna testa pri miših (ip) in podganah (po) pokazala negativne rezultate pri do 5 g/kg.

Kancerogeneza

Študij rakotvornosti tegomilfumarata niso izvedli.

Študije kancerogenosti dimetilfumarata so izvajali do 2 leti pri miših in podganah. Dimetilfumarat so peroralno dajali mišim v odmerkih 25, 75, 200 in 400 mg/kg/dan in podganam v odmerkih 25, 50, 100 in 150 mg/kg/dan.

Pri miših se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov zvišala pri 75 mg/kg/dan, kar je ustreznik izpostavljenosti (AUC) pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pri podganah se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov in adenoma Leydigovih celic v modih zvišala pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 2-kratnik izpostavljenosti pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pomen teh ugotovitev za tveganje pri ljudeh ni znan.

Incidenca ploščatoceličnega papiloma in karcinoma v proventrikulu (predželodcu) se je zvišala pri ustrezniku izpostavljenosti priporočenega odmerka pri ljudeh pri miših in pod ustreznikom priporočenega odmerka pri ljudeh pri podganah (na podlagi AUC). Za predželodec pri glodavcih pri ljudeh ni ustreznega organa.

Študije kancerogenosti s TTEG niso bile izvedene. Objavljeni pregled literature o etilenglikolih z nizko molekulsko maso je pokazal, da je tveganje rakotvornosti za TTEG nizko na podlagi odsotnosti neoplazem in nastajanja tumorjev v kroničnih študijah na glodavcih z etilenglikolom oziroma dietilenglikolom.

Toksikologija

V 90-dnevni primerjalni toksikološki študiji pri podganah s tegomilfumaratom in dimetilfumaratom so spremembe na želodcu (žariščna/mnogožariščna zgostitev; neglandularna epitelna hiperplazija), ledvicah (tubularna bazofilija/vakuolacija) in trebušni slinavki (apoptoza acinarnih celic) opazili pri živalih, zdravljenih s tegomilfumaratom in dimetilfumaratom, s podobno pojavnostjo in resnostjo. Vse ugotovitve, povezane s tegomilfumaratom, so bile reverzibilne ob koncu 28-dnevnega obdobja okrevanja, razen minimalno resne apoptoze acinarnih celic v trebušni slinavki samic iz skupin s tegomilfumaratom in dimetilfumaratom. Pojavnost apoptoze acinarnih celic v trebušni slinavki ob koncu okrevanja je bila manjša pri živalih, zdravljenih s tegomilfumaratom.

28-dnevna intravenska toksikološka študija s človeškimi presnovki FA-TTEG-MMF in FA-TTEG ni pokazala škodljivih učinkov pri izpostavljenosti, ki bi ustrezala 8–9,7-kratni vrednosti C_{max} pri MRHD tegomilfumarata.

Študije z dimetilfumaratom so izvedli na glodavcih, kuncih in opicah s suspenzijo dimetilfumarata (dimetilfumarat v 0,8-odstotni hidroksipropilmetilcelulozi), ki so jo dajali s peroralno gavažo. Študijo kronične toksičnosti pri psih so izvedli s peroralnim dajanjem kapsul dimetilfumarata.

Po ponavljajočem peroralnem dajanju dimetilfumarata mišim, podganam, psom in opicam so opazili spremembe na ledvicah. Pri vseh vrstah so opazili regeneracijo epitelija ledvičnih tubulov, kar kaže na poškodbo. Pri podganah so pri doživljenjskem dajanju opazili hiperplazijo ledvičnih tubulov (2-letna študija). Pri psih, ki so 11 mesecev prejeli dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili izračunano mejo za kortikalno atrofijo pri 3-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pri opicah, ki so 12 mesecev prejemale dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili nekrozo posamičnih celic pri 2-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Intersticijsko fibrozo in kortikalno atrofijo so opazili pri 6-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

V modih so pri podganah in psih ugotovili degeneracijo seminiferne epitelija. Te izsledke so opazili pri približno priporočenem odmerku pri podganah in pri 3-kratniku priporočenega odmerka pri psih (na osnovi AUC). Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Izsledki v predželodcu miši in podgan so v 3-mesečnih in daljših študijah bili sestavljeni iz ploščatocelične hiperplazije in hiperkeratoze epitelijskega tkiva, vnetja ter ploščatoceličnega papiloma in karcinoma. Za predželodec miši in glodavcev pri ljudeh ni ustreznega organa.

Toksičnost za razmnoževanje

S tegomilfumaratom niso izvedli nobenih študij toksičnosti za razmnoževanje in razvoj.

Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samcem v odmerkih 75, 250 in 375 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ni vplivalo na plodnost samcev do najvišjega testiranega odmerka (vsaj 2-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC). Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samicam v odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ter nadaljevanje do 7. dne brejosti je povzročilo zmanjšanje števila estrusnih ciklov na 14 dni in zvišanje števila živali s podaljšanjem diestrusa pri najvišjem testiranem odmerku (11-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC).

Vendar pa te spremembe niso vplivale na plodnost ali število zarodkov, ki so bili sposobni preživeti.

Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri podganah in kuncih prehaja skozi membrano posteljice v kri ploda, z razmerjem koncentracije v plazmi pri plodu glede na samico 0,48 proti 0,64 pri podganah in 0,1 pri kuncih. Pri nobenem odmerku dimetilfumarata niso opazili deformacij pri podganah ali kuncih. Dajanje dimetilfumarata v peroralnih odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan brejim podganam v obdobju organogeneze je povzročilo neželene učinke za samico pri 4-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC, nizko telesno maso plodov in zapozneno okostenitev (metatarzalnih kosti in falang zadnjih tac) pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC. Nižjo telesno maso zarodka in zapozneno okostenitev so pripisali toksičnosti za samico (zmanjšanje telesne mase in uživanja hrane).

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerkih 25, 75 in 150 mg/kg/dan brejim kunčicam med organogenezo ni vplivalo na razvoj zarodka/ploda in je pri 7-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo zmanjšanje telesne mase kunčice in pri 16-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povečanje abortusov.

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerku 25, 100 in 250 mg/kg/dan podganam med brejostjo in laktacijo je pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo nižjo telesno maso F1 potomcev in zapozneno spolno zrelost F1 samcev. Učinkov na plodnost pri F1 potomcih ni bilo. Nižjo telesno maso potomcev so pripisali toksičnosti za samico.

Toksičnost pri mladih živalih

Študij toksičnosti tegomilfumarata na mladih živalih niso izvedli.

Dve študiji toksičnosti na mladih podganah, ki so jim peroralno vsak dan dajali dimetilfumarat od postnatalnega dne (PND) 28 do vključno PND 90-93 (kar pri ljudeh ustreza starosti približno 3 leta ali več), sta pokazali podobne toksičnosti za tarčna organa ledvico in predželodec kot pri odraslih živalih. V prvi študiji dimetilfumarat ni vplival na razvoj, nevrovedenje in plodnost samcev in samic do največjega odmerka 140 mg/kg/dan (približno 4,6-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh na podlagi omejenih podatkov o AUC pri pediatričnih bolnikih). Prav tako v drugi študiji na samcih juvenilnih podgan niso ugotovili nikakršnih učinkov na razmnoževalne in pomožne organe samcev do največjega odmerka dimetilfumarata 375 mg/kg/dan (približno 15-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku). Vendar sta bili pri samcih mladih podgan očitni zmanjšana vsebnost kostnih mineralov in gostota v stegenici in ledvenih vretencih. Denzitometrične spremembe kosti so ugotovili tudi pri juvenilnih podganah po peroralnem dajanju diroksimelfumarata, še enega estra fumarne kisline, ki se *in vivo* presnavlja v isti aktivni presnovek monometilfumarat. NOAEL za denzitometrične spremembe pri juvenilnih podganah je približno 1,5-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku. Možna je povezava kostnih učinkov z zmanjšano telesno maso, vendar vpletenosti neposrednega učinka ni mogoče izključiti. Pomen ugotovitev na kosteh je za odrasle bolnike omejen. Pomen za pediatrične bolnike ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule (enterično obložene minitablete)

mikrokristalna celuloza (E460i)
premrežen natrijev karmelozat (E466)
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)
hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
trietilcitrat (E1505)
metakrilna kislina – etil akrilat kopolimer (1:1) disperzija 30 %
polivinilalkohol (E1203)
makrogol
rumen železov oksid (E172)

Ovojnica kapsule

želatina (E428)
titanov dioksid (E171)
briljantno modra FCF (E133)

Napis na kapsuli (belo črnilo)

šelak
kalijev hidroksid
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Ni relevantno.

6.3 Rok uporabnosti

HDPE platenke

30 mesecev.

oPA/aluminij/PVC-aluminij pretisni omoti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE platenke

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

oPA/aluminij/PVC-aluminij pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE platenke

Platenke z za otroke varnimi polipropilenskimi pokrovčki in posodo za sušilno sredstvo (ena posoda za 174 mg in dve posodi za 348 mg).

174 mg gastrozistentne kapsule: platenka s 14 gastrozistentnimi trdimi kapsulami

348 mg gastrozistentne kapsule: platenke s 56 ali 168 (3x56) gastrozistentnimi trdimi kapsulami

Ne pogoltnite vsebnika s sušilnim sredstvom.

oPA/aluminij/PVC-aluminij pretisni omot

174 mg gastrozistentne kapsule: pakiranja po 14 gastrozistentnih trdih kapsul

348 mg gastrozistentne kapsule: pakiranja po 56 gastrozistentnih trdih kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španija

Tel: +34 93 475 96 00

E-pošta: medinfo@neuraxpharm.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1947/001

EU/1/25/1947/002

EU/1/25/1947/003

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despi Barcelona
Španija

Natisnjeno navodilo za uporabo zdravila mora vsebovati ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, razdelek 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 174 mg gastrorezistentne trde kapsule
tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 174,2 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula
14 gastrorezistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom. Posoda naj ostane v plastenki, dokler niso uporabljene vse kapsule.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1947/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIULVY 174 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**OZNAČEVANJE – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule

tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 174,2 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna trda kapsula

14 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom. Posoda naj ostane v plastenki, dokler niso uporabljene vse kapsule.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1947/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule

tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 174,2 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna trda kapsula

14 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO, O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1947/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIULVY 174 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 348 mg gastrorezistentne trde kapsule

tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 348,4 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

56 gastrorezistentnih trdih kapsul

168 gastrorezistentnih trdih kapsul (3 x 56)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom. Posoda naj ostane v plastenki, dokler niso uporabljene vse kapsule.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RIULVY 348 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**OZNAČEVANJE – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule

tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 348,4 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna trda kapsula

56 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU YDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite posod s sušilnim sredstvom. Posode naj ostanejo v plastenki, dokler niso uporabljene vse kapsule.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Ni relevantno

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule

tegomilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 348 mg tegomilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna trda kapsula

56 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU YDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1947/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RIULVY 348 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

RIULVY 174 mg gastrorezistentne trde kapsule
tegomilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

RIULVY 348 mg gastrorezistentne trde kapsule
tegomilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule **RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule** tegomilfumarat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RIULVY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RIULVY
3. Kako jemati zdravilo RIULVY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RIULVY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RIULVY in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo RIULVY

Zdravilo RIULVY vsebuje zdravilno učinkovino **tegomilfumarat**.

Za kaj uporabljamo zdravilo RIULVY

Zdravilo RIULVY se uporablja za zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze (MS) pri bolnikih, starih 13 let ali več.

MS je dolgotrajno stanje, ki vpliva na osrednji živčni sistem (OŽS), vključno z možgani in hrbtenjačo. Za recidivno-remitentno MS so značilni ponavljajoči se napadi (recidivi) simptomov živčnega sistema. Simptomi se med bolniki razlikujejo, vendar običajno vključujejo težave s hojo, občutek neravnotežja in težave z vidom (npr. zamegljen ali dvojni vid). Ti simptomi lahko povsem izginejo, ko recidiv mine, vendar pa lahko nekatere težave ostanejo.

Kako deluje zdravilo RIULVY

Zdravilo RIULVY deluje tako, da ustavi obrambni sistem vašega telesa, da bi poškodoval vaše možgane in hrbtenjačo. Pomaga lahko tudi pri zakasnitvi poslabšanja MS v prihodnje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RIULVY

Ne jemljite zdravila RIULVY

- če ste **alergični na tegomilfumarat, sorodne snovi (imenovane fumarati ali estri fumarne kisline)** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v razdelku 6).
- če sumite, da imate redko možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), ali če vam je bila potrjena PML.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo RIULVY lahko vpliva na **število belih krvničk**, vaše **ledvice in jetra**. Preden boste začeli jemati zdravilo RIULVY, bo zdravnik opravil krvne preiskave, da določi število belih krvničk, in preveril, ali vaše ledvice in jetra pravilno delujejo. Zdravnik bo te preiskave opravljal periodično med zdravljenjem. Če se število vaših belih krvničk med zdravljenjem zmanjša, lahko zdravnik razmisli o dodatnih preiskavah ali prekine zdravljenje.

Če menite, da se vaša MS poslabšuje (npr. šibkost ali spremembe vida) ali če opazite nove simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom, ker so to lahko simptomi redke možganske okužbe, imenovane PML. PML je resna bolezen, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt.

Preden vzamete zdravilo RIULVY, **se posvetujte s svojim zdravnikom** v primeru:

- hudo **bolezen** ledvic,
- hudo **bolezen** jeter,
- bolezen želodca ali črevesja,
- resno **okužbo** (kot je pljučnica).

Pri zdravljenju z zdravilom RIULVY se lahko pojavi herpes zoster (pasovec). V nekaterih primerih je prišlo do resnih zapletov. Če sumite, da imate kakršne koli simptome pasovca, o tem takoj **obvestite zdravnika**.

O redkem, a resnem ledvičnem obolenju, ki se imenuje Fanconijev sindrom so poročali pri zdravilu, ki vsebuje dimetilfumarat v kombinaciji z drugimi estri fumarne kisline in se uporablja za zdravljenje psoriaze (kožne bolezni). Če opazite, da odvajate več urina, da ste bolj žejni in pijete več kot običajno, če se vam zdi, da imate slabšo mišično moč, ste si zlomili kost ali čutite bolečine, se čim prej pogovorite z zdravnikom, ki bo ta stanja podrobneje preučil.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 13 let, ker v tej starostni skupini ni na voljo nobenih podatkov.

Druga zdravila in zdravilo RIULVY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- zdravila, ki vsebujejo estre **fumarne kisline** (fumarate), ki se uporabljajo za zdravljenje psoriaze
- **zdravila, ki vplivajo na imunski sistem telesa, vključno s kemoterapijo, imunosupresivnimi zdravili ali drugimi zdravili za zdravljenje MS;**
- **zdravila, ki vplivajo na ledvice**, vključno z nekaterimi **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje okužb), **tablete za odvajanje vode** (diuretiki), **nekateri vrste zdravil proti bolečini** (kot je ibuprofen in druga podobna protivnetna zdravila in zdravila, ki jih kupite brez zdravniškega recepta) in zdravila, ki vsebujejo **litij**
- jemanje zdravila RIULVY z določenimi vrstami cepiv (*živa cepiva*) lahko povzroči, da pride do okužbe, zato se je treba temu izogibati. Zdravnik vam bo svetoval glede tega, ali morate prejeti druge vrste cepiv (*neživa cepiva*).

Zdravilo RIULVY skupaj z alkoholom

Zaužitju močnih alkoholnih pijač (več kot 30 vol. % alkohola, npr. žganja) v količinah, ki niso majhne (več kot 50 ml), se je treba eno uro po jemanju zdravila RIULVY izogniti, saj lahko alkohol vpliva na to zdravilo. To lahko povzroči vnetje želodca (*gastritis*), zlasti pri osebah, ki so nagnjene h gastritisu.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o učinkih tega zdravila na nerojenega otroka pri uporabi med nosečnostjo je malo. Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila RIULVY, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom in je to

zdravilo za vas nedvomno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali učinkovina zdravila RIULVY prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo svetoval, ali naj prenehate z dojenjem ali jemanjem zdravila RIULVY. To pomeni pretehtanje koristi dojenja za vašega otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovano, da bi zdravilo RIULVY vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo RIULVY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo RIULVY

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Začetni odmerek:

Priporočeni začetni odmerek je 174 mg dvakrat na dan.

Ta začetni odmerek jemljite prvih 7 dni, nato pa jemljite redni odmerek.

Redni odmerek:

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 348 mg dvakrat na dan.

Zdravilo RIULVY je za peroralno uporabo.

Kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode. Kapsule ne delite, ne drobite, ne raztapljajte, ne sesajte in ne žvečite, saj lahko to poveča število nekaterih neželenih učinkov.

Zdravilo RIULVY vzemite s hrano – to lahko pomaga zmanjšati nekatere zelo pogoste neželene učinke (naštete v razdelku 4).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RIULVY, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč kapsul, **se takoj posvetujte z zdravnikom**. Morda boste imeli neželene učinke, podobne opisanim spodaj v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo RIULVY

Ne vzemite dvojnega odmerka, **če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek**.

Izpušeni odmerek lahko vzamete, če so do naslednjega odmerka še vsaj 4 ure. V nasprotnem primeru počakajte, da je čas za naslednji načrtovani odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

PML in nižje število limfocitov

Pogostnosti PML ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (neznana pogostnost).

Zdravilo RIULVY lahko zniža število limfocitov (vrsta belih krvnih celic). Nizko število belih krvnih celic lahko poveča tveganje za okužbo, kar vključuje tudi redko okužbo možganov, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. PML se je pojavila po 1 do 5 letih zdravljenja, zato mora zdravnik še naprej spremljati vaše bele krvne celice med zdravljenjem, vi pa morate biti pozorni na morebitne simptome PML, kot je opisano spodaj. Tveganje za PML je lahko večje, če ste že vzeli zdravilo, ki poslabša funkcionalnost imunskega sistema vašega telesa.

Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva multiple skleroze. Simptomi lahko vključujejo novo nastalo ali poslabšano oslabele ene strani telesa; okornost; spremembe vida, mišljenja in spomina; zmedenost in osebnostne spremembe ali težave z govorom in komuniciranjem, ki lahko trajajo dlje kot nekaj dni.

Če imate občutek, da se med zdravljenjem z zdravilom RIULVY vaša MS slabša ali opazite nove simptome, je zelo pomembno, da se čim prej posvetujete z zdravnikom. O zdravljenju se pogovorite s svojim partnerjem ali negovalcem. Pojavijo se lahko simptomi, ki se jih sami morda ne zavedate.

→ **Takoj pokličite svojega zdravnika, če se pojavijo kateri koli od teh simptomov**

Hude alergijske reakcije

Pogostnosti hudih alergijskih reakcij ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (neznana pogostnost).

Rdečina obraza ali telesa (*vročinski oblivi*) je zelo pogost neželeni učinek. Če pa rdečino spremlja rdeč izpuščaj ali koprivnica **in** dobite enega ali več naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic, ust, ali jezika (*angioedem*),
- sopenje, težave z dihanjem ali zasoplost (*dispneja, hipoksija*),
- omotica ali izguba zavesti (*hipotenzija*),

potem to utegne predstavljati hudo alergijsko reakcijo (*anafilaksijo*)

→ **Prenehajte jemati zdravilo RIULVY in nemudoma pokličite zdravnika**

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rdečina obraza ali telesa, občutek toplote, vročine, pekoč občutek ali občutek srbenja (*vročinski oblivi*)
- redko blato (*driska*)
- siljenje na bruhanje (*slabost*)
- trebušna bolečina ali krči

→ **Jemanje zdravila z jedjo** lahko zmanjša zgoraj navedene stranske učinke.

Snovi, imenovane ketoni, ki v telesu nastajajo naravno, se med jemanjem zdravila RIULVY zelo pogosto pojavijo v testih urina.

O obvladovanju teh neželenih učinkov se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik lahko vaš odmerek zmanjša. Ne zmanjšajte svojega odmerka, razen če vam zdravnik tako naroči.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje črevesne obloge (*gastroenteritis*)
- bruhanje
- slaba prebava (*dispepsija*)
- vnetje želodčne obloge (*astritis*)
- bolezni prebavil
- pekoč občutek

- vročinski oblivi, občutek vročine
- srbeča koža (*pruritus*)
- izpuščaj
- rožnate ali rdeče lise na koži (*eritem*)
- izpadanje las in dlak (*alopecija*)

Neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi ali seča

- nizke ravni belih krvničk (*limfopenija, levkopenija*) v krvi. Zmanjšano število belih krvnih celic lahko pomeni, da je vaše telo manj sposobno boriti se proti okužbam. Če imate resno okužbo (kot je pljučnica), se takoj pogovorite z zdravnikom.
- beljakovine (*albumin*) v seču
- zvišanje ravni jetrnih encimov (*ALT, AST*) v krvi

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (*preobčutljivost*)
- zmanjšanje števila trombocitov

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- vnetje jeter in zvišanje ravni jetrnih encimov (*ALT ali AST v kombinaciji z bilirubinom*)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- herpes zoster (pasovec) s simptomi, kot so mehurčki, pekoč občutek, srbenje ali boleča koža, tipično na eni strani zgornjega dela telesa ali obraza, in drugi simptomi, kot so povišana telesna temperatura in šibkost v zgodnjih fazah okužbe, čemur sledi otopelost, srbenje ali rdeči madeži s hudo bolečino
- izcedek iz nosu (*rinoreja*)

Otroci (stari 13 let ali več) in mladostniki

Zgoraj navedeni neželeni učinki veljajo tudi za otroke in mladostnike.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali pogostejše pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih, npr. o glavobolu, bolečinah ali krčih v trebuhu, bruhanju, bolečini v žrelu, kašlju in bolečinah med menstruacijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RIULVY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za platenke HDPE: posod s sušilnim sredstvom ne pogoltnite. Posode naj ostanejo v plastenki, dokler niso uporabljene vse kapsule.

Za platenke HDPE: To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

Za oPA/aluminij/PVC-aluminij pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo RIULVY

- **Učinkovina** je tegomilfumarat.
RIULVY 174 mg: ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 174,2 mg tegomilfumarata.
RIULVY 348 mg: ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 348,4 mg tegomilfumarata.
- **Pomožne snovi** so mikrokristalna celuloza (E461i), premreženi natrijev karmelozat (E466) (v bistvu brez natrija, glejte razdelek 2), smukec, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470c), smukec, hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), trietilcitrát (E1505), kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), poli(vinilalkohol) (E1203), makrogol, želatina (E428), titanov dioksid (E171), briljantno modra FCF (E133), rumeni železov oksid (E172), šelak, kalijev hidroksid, propilenglikol (E1520).

Izgled zdravila RIULVY in vsebina pakiranja

HDPE platenke

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule so bele neprozorne in svetlomodre neprozorne z napisom '174' in so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14 gastrozistentnih trdih kapsul z eno posodo sušilnega sredstva na platenko.

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule so svetlomodre, neprozorne z napisom '348' ter so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56 ali 168 gastrozistentnih trdih kapsul z dvema posodama sušilnega sredstva na platenko.

Ne pogoltnite posode s sušilnim sredstvom.

oPA/aluminij/PVC-aluminij pretisni omot

RIULVY 174 mg gastrozistentne trde kapsule so bele neprozorne in svetlomodre neprozorne z napisom '174' in so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14 gastrozistentnih trdih kapsul.

RIULVY 348 mg gastrozistentne trde kapsule so svetlomodre, neprozorne z napisom '348' ter so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56 gastrozistentnih trdih kapsul.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park

Paola PLA 3000
Malta

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

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

Za vse morebitne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

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

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

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

Ελλάδα
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

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

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

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

France
Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.