

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastroreżistenti (kapsula iebsa gastroreżistenti)

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Daqs tal-kapsuli ta' bejn wieħed u ieħor 0, 21.7 mm, bil-parti prinċipali tal-kapsula ta' lewn abjad opak u għatu blu opak. Bil-marki 'D120' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-parti prinċipali tal-kapsula.

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Daqs tal-kapsuli ta' 0, bejn wieħed u ieħor 21.7 mm, bil-parti prinċipali tal-kapsula ta' lewn blu opak u għatu blu opak. Bil-marki 'D240' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-parti prinċipali tal-kapsula.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dimethyl fumarate Teva huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi minn 13-il sena 'l fuq li għandhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-isklerozi multipla.

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu hi ta' 120 mg darbtejn kuljum. Wara 7 ijiem, id-doża tiżdied għad-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 240 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjent jaqbeż doża, m'għandhiex tittiehed doża doppja. Il-pazjent jista' jiehu d-doża maqbuża biss jekk iħalli 4 sigħat bejn id-doži. Inkella l-pazjent għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss.

Tnaqqis temporanju fid-doża għal 120 mg darbtejn kuljum jista' jnaqqas l-okkorrenza ta' fwawar u reazzjonijiet avversi gastrointestinali. Fi żmien xahar, id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 240 mg darbtejn kuljum għandha titkompla.

Dimethyl fumarate Teva għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Għal dawg il-pazjenti li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi ta' fwawar jew gastrointestinali, li jiehdu Dimethyl fumarate Teva mal-ikel jista' jtejjeb it- tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Studji kliniċi dwar dimethyl fumarate kellhom esponiment limitat għal pazjenti ta' 55 sena jew aktar, u ma inkludewx numri suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar biex jiġi stabbilit jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn individwi iżgħar (ara sezzjoni 5.2). Ibbażat fuq il-mod ta' azzjoni tas-sustanza attiva, m'hemm l-ebda raġunijiet teoretiċi għal kwalunkwe ħtieġa ta' aġġustamenti fl-anzjani.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Dimethyl fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Ibbażat fuq studji kliniċi dwar il-farmakoloġija, l-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk kawtela għandha tintuża meta pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied jiġu ttrattati (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hija l-istess fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 13-il sena 'l fuq.

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2.

Hemm data limitata disponibbli fi tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dimethyl fumarate fit-tfal ta' inqas minn 10 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' sħiħa. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jitfarrku, jinqasmu, jinħallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-pilloli preżenti ġewwa l-qoxra tal-kapsula timpedixxi effetti irritanti fuq l-imsaren.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) suspettata jew ikkonfermata.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Testijiet tal-laboratorju/demm

Tibdil fir-riżultati fit-testijiet tal-laboratorju tal-kliewi ġew osservati fi provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan it-tibdil mhumiex magħrufa. Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi (eż. kreatinina, urea nitrogen fid-demm u analiżi tal-awrina) hi rakkomandata qabel il-bidu tat-trattament, wara 3 u 6 xhur ta' trattament, kull 6 sa 12-il xahar wara dak il-perjodu, u kif indikat klinikament.

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, li tinkludi żieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 tal-limitu normali tan-naħa ta' fuq (upper limit of normal, ULN)) u żieda fil-livelli totali tal-bilirubina (≥ 2 uLN) tista' tirriżulta mit-trattament b' dimethyl fumarate. Il-ħin li jibda jista' jkun dirett, diversi ġimghat jew aktar. Il-fejqaq tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara li t-trattament twaqqaf. L-evalwazzjoni ta' aminotransferases tas-serum (eż. alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) u l-livelli totali tal-bilirubina huma rakkomandati qabel il-bidu tat-trattament u matul it-trattament, kif indikat klinikament.

Pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate jistgħu jiżviluppw limfopenija (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma jinbada t-trattament b' dimethyl fumarate, għadd sħiħ kurrenti tad-demem, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq.

Jekk jinstab li l-għadd tal-limfoċiti jkun taħt il-medda normali, evalwazzjoni bir-reqqa tal-kawzi possibbli għandha titlesta qabel il-bidu tat-trattament b' dimethyl fumarate. Dimethyl fumarate ma ġie studjat f' pazjenti b' għadd baxx ta' limfoċiti li kien jeżisti minn qabel u għandu jkun hemm kawtela meta pazjenti bħal dawn jiġu ttrattati. Dimethyl fumarate m'għandux jinbada f' pazjenti li jkollhom limfopenija severa (għadd ta' limfoċiti $< 0.5 \times 10^9/L$).

Wara li tinbada t-terapija, l-għadd sħiħ tad-demem, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq kull 3 xhur.

Hi rakkomandata vigilanza aħjar minħabba riskju oġġla ta' Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML) f' pazjenti b' limfopenija, kif ġej:

- Dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf f' pazjenti b' limfopenija severa fit-tul (għadd ta' limfoċiti ta' $< 0.5 \times 10^9/L$) li tippersisti għal aktar minn 6 xhur.
- F' pazjenti bi tnaqqis moderat sostnut fl-għadd ta' limfoċiti minn $\geq 0.5 \times 10^9/L$ għal $< 0.8 \times 10^9/L$ għal aktar minn 6 xhur, il-benefiċċju/riskju tat-trattament b' dimethyl fumarate għandu jerga' jiġi evalwat.
- F' pazjenti b' għadd ta' limfoċiti li jkun taħt il-limitu tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-għadd sħiħ ta' limfoċiti. Għandhom jiġu kkunsidrati fatturi addizzjonali li jistgħu jkomplu jżidu r-riskju individwali ta' PML (ara s-sottosezzjoni dwar il-PML hawn taħt).

L-għadd ta' limfoċiti għandu jiġi segwit sal-irkupru (ara sezzjoni 5.1.) Mal-irkupru u fl-assenza ta' għażliet alternattivi ta' trattament, deċiżjonijiet dwar jekk jergax jibda dimethyl fumarate jew le wara li jkun twaqqaf it-trattament, għandhom ikunu bbażati fuq ġudizzju kliniku.

Immaġni ta' risonanza manjetika (MRI)

Qabel jinbada t-trattament b' dimethyl fumarate, MRI fil-linja bażi għandha tkun disponibbli (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza. Il-ħtieġa għal skannjar MRI addizzjonali għandha tiġi kkunsidrata skont ir- rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali. Immaġini MRI jistgħu jiġu kkunsidrati bħala parti minn vigilanza miżjuda f' pazjenti kkunsidrati li huma f' riskju akbar ta' PML. F'każ ta' suspett kliniku ta' PML, l-MRI għandha titwettaq immedjatament għal skopijiet dijanjostiċi.

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

PML ġiet irrappurtata f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). PML hi infezzjoni opportunistika kkawżata mill-John-Cunningham virus (JCV), li tista' tkun fatali jew tirriżulta f' diżabilità severa.

Sehhew każijiet ta' PML b' dimethyl fumarate u prodotti mediċinali oħrajn li fihom fumarates fl-isfond ta' limfopenija (għadd ta' limfoċiti taħt LLN). Limfopenija moderata sa severa u fit-tul tidher li żżid ir-riskju ta' PML b' dimethyl fumarate, minkejja dan, ir-riskju ma jistax jiġi eskluż f' pazjenti b' limfopenija ħafifa.

Fatturi addizzjonali li jistgħu jikkontribwixxu għal riskju oġġla ta' PML fil-kuntest ta' limfopenija huma:

- it-tul ta' żmien tat-terapija b' dimethyl fumarate. Il-każijiet ta' PML seħħew bejn wieħed u ieħor wara sena sa 5 snin ta' trattament, għalkemm ir-relazzjoni eżatta mat-tul ta' żmien tat-trattament mhijiex magħrufa.
- tnaqqis kbir fl-għadd ta' ċelluli T CD4+ u speċjalment fl-għadd ta' ċelluli T CD8+, li huma importanti għad-difiża immunoloġika (ara sezzjoni 4.8), u
- trattament fil-passat b' terapija immunosoppressiva jew immunomodulatorja (ara hawn taħt).

It-tobba għandhom jevalwaw il-pazjenti tagħhom biex jiddeterminaw jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' disfunzjoni newroloġika u, jekk ikun minnu, jaraw jekk dawn is-sintomi humiex tipiċi ta' MS jew jekk possibbilment jindikaw PML.

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuġġerixxi PML, dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi adattati, inkluż li jiġi ddeterminat JCV DNA fil-fluwidu ċerebrospinali (*cerebrospinal fluid*, CSF) permezz ta' metodoloġija kwantitattiva ta' reazzjoni katina ta' polymerase (*polymerase chain reaction*, PCR). Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma hafna, li jseħħu fuq perjodu ta' minn jiem sa ġimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirgħajn/riġlejn, disturbi fil-vista, u tibdil ta' kif wieħed jaħseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni, li twassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. It-tobba għandhom b' mod partikolari joqogħdu attenti għal sintomi li jistgħu jissuġġerixxi PML u li l-pazjent jista' jkun ma jindunax bihom. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw parir biex jgħarrfu lis-sieħeb jew sieħba tagħhom jew lil min jieħu hsiebhom dwar it-trattament li qed jieħdu, minhabba li huma jistgħu jindunaw b' sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

PML tista' sseħħ biss fil-preżenza ta' infezzjoni b' JCV. Wieħed għandu jikkunsidra li l-influenza tal-limfopenija fuq il-preċiżjoni tal-ittejtjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum ma ġietx studjata f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate. Wieħed għandu jinnota wkoll li test tal-antikorpi kontra JCV b' riżultat negattiv (fil-preżenza ta' għadd normali ta' limfoċiti) ma jipprekludix il-possibbiltà ta' infezzjoni sussegwenti b' JCV.

Jekk pazjent jiżviluppa PML, dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf b' mod permanenti.

Trattament fil-passat b' terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' dimethyl fumarate meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda, għal dimethyl fumarate. Il-kontribuzzjoni ta' terapija immunosoppressiva fil-passat għall-iżvilupp ta' PML f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate hi possibbli.

Seħħew każijiet ta' PML f' pazjenti li kienu ġew ittrattati b' natalizumab preċedentement, li għalih PML huwa riskju stabbilit. It-tobba għandhom ikunu konxji li każijiet ta' PML li jseħħu wara t-twaqqif riċenti ta' natalizumab jista' jkun li m'għandhomx limfopenija.

Barra minn dan, il-maġġoranza ta' każijiet ta' PML ikkonfermati b' dimethyl fumarate seħħew f' pazjenti li kienu ħadu trattament immunomodulatorju preċedentement.

Meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda, għal dimethyl fumarate, il-*half-life* u l- mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra, għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv filwaqt li fl-istess ħin jiġi jitnaqqas ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda ta' MS. Għadd shiħ tad-demem hu rakkomandat qabel ma jinbeda dimethyl fumarate u b' mod regolari matul it-trattament (ara testijiet tad-Demm/laboratorju hawn fuq).

Indeboliment sever tal-kliewi u tal-fwied

Minhabba li Dimethyl fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew indeboliment sever tal-fwied, għandha tintuża kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Mard gastrointestinali sever attiv

Dimethyl fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever attiv u għalhekk għandha tintuża kawtela f'dawn il-pazjenti.

Fwawar

Fil-provi kliniċi, 34% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom il-fwawar. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom il-fwawar, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. *Data* minn studji fuq voluntiera b'saħħithom tissuggerixxi li hu probabbli li l-fwawar assoċjati ma' dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. Kors qasir ta' trattament b'75 mg acetylsalicylic acid mhux b'kisja enterika jista' jkun ta' benefiċċju f'pazjenti affettwati minn fwawar intollerabbli (ara sezzjoni 4.5). F'zewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-okkorrenza u s-severità ta' fwawar matul il-perjodu tad-dożagġ tnaqqset.

Fil-provi kliniċi, 3 pazjenti minn total ta' 2,560 pazjent ittrattat b'dimethyl fumarate kellhom sintomi ta' fwawar serji li probabbli kienu sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattojdi. Dawn l-avvenimenti ma kinux ta' periklu għall-ħajja, iżda wasslu biex il-pazjenti ddaħħlu l-isptar. Dawk li jagħtu riċetta u l-pazjenti għandhom ikunu konxji minn din il-possibbiltà f'każ ta' reazzjonijiet severi ta' fwawar (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 4.8).

Reazzjonijiet anafilattiċi

Każijiet ta' anafilassi/reazzjoni anafilattojde ġew irrappurtati wara l-għoti ta' dimethyl fumarate fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi jistgħu jinkludu dispnea, ipossija (*hypoxia*), pressjoni għolja, anġjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkanizmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhux magħruf. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment isehħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jsehħu wkoll fi kwalunkwe ħin matul it-trattament, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jieħdu dimethyl fumarate u jfittxu trattament mediku immedjat jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. It-trattament m'għandux jerga' jinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi III ikkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate jew placebo, rispettivament. Madanakollu, minhabba l-proprietajiet immunomodulatorji ta' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 5.1), jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tat-trattament b'dimethyl fumarate għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu dimethyl fumarate għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet serji m'għandhomx jibdeu it-trattament b'dimethyl fumarate sakemm l-infezzjoni(jiet) ifiequ.

Ma kien hemm l-ebda zieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet serji osservata f'pazjenti b'għadd ta' limfociti ta' $< 0.8 \times 10^9/L$ jew $< 0.5 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.8). Jekk it-terapija titkompla fil-preżenza ta' limfopenija fit-tul moderata sa severa, ir-riskju ta' infezzjoni opportunistika, li tinkludi PML, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.4 sottosezzjoni PML).

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Sehħew każijiet ta' herpes zoster b'dimethyl fumarate. Il-maġġoranza tal-każijiet ma kinux serji, iżda, ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster

oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, herpes zoster meningoencefalite, u herpes zoster meningomijelite. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu fi kwalunkwe hin matul it-trattament. Wiehed għandu jimmonitorja l-pazjenti li qed jieħdu dimethyl fumarate għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster speċjalment meta tiġi rrapportata limfoċitopenija fl-istess hin. Jekk isseħħ herpes zoster, għandu jingħata t-trattament xieraq għal herpes zoster. Ikkunsidra t-twaqqif tat-trattament b' dimethyl fumarate f' pazjenti b' infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tfieq (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

It-trattament b' dimethyl fumarate għandu jinbeda b' mod gradwali biex inaqas l-okkorrenza ta' fwawar u reazzjonijiet avversi gastrointestinali (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' Fanconi

Każijiet tas-sindrome ta' Fanconi ġew irrappurtati għal prodott mediċinali li fih dimethyl fumarate flimkien ma' fumaric acid esters oħra. Dijanjosi bikrija tas-sindrome ta' Fanconi u t-twaqqif tat-trattament b' dimethyl fumarate huma importanti sabiex jiġi evitat il-bidu ta' indeboliment tal-kliewi u l-osteomalacċja, minħabba li s-sindrome normalment ikun reversibbli. L-iktar sinjali importanti huma proteinurija, glukosurja (b'livelli normali ta' zokkor fid-demm), iperaminoakidurja u fosfaturija (possibbilment fl-istess hin ma' ipofosfatemija). Il-progressjoni tista' tinvolvi sintomi bħal poliurija, polidipsija u dgħufija prossimali fil-muskoli. F'każijiet rari jistgħu jseħħ osteomalacċja ipofosfatemika b' uġiġh fl-għadam mhux lokalizzat, livelli għolja ta' alkaline phosphatase fis-serum u ksor ta' stress. Fuq kollox, is-sindrome ta' Fanconi jista' jseħħ mingħajr livelli għolja ta' krejatinina jew rata baxxa ta' filtrazzjoni glomerulari. Fil-każ ta' sintomi mhux ċari, is-sindrome ta' Fanconi għandu jiġi kkunsidrat u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà f' pazjenti pedjatriki huwa kwalitattivament simili meta mqabbel mal-adulti u għalhekk it-twissijiet u l-prekawzjonijiet japplikaw ukoll għall-pazjenti pedjatriki. Għal differenzi kwantitattivi fil-profil tas-sigurtà ara sezzjoni 4.8.

Is-sigurtà fit-tul ta' dimethyl fumarate fil-popolazzjoni pedjatrika għadha ma ġietx determinata s'issa.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa gastroreżistenti, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Dimethyl fumarate ma ġiex studjat flimkien ma' terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi u għalhekk għandha tintuża kawtela matul l-għoti fl-istess hin. Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla, it-trattament fl-istess hin ta' rikaduti b'kors qasir ta' kortikosteroidi ġol-vini ma ġiex assoċjat ma' żieda klinikament rilevanti ta' infezzjoni.

L-għoti fl-istess hin ta' tilqim mhux ħaj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim, jista' jiġi kkunsidrat waqt it-terapija b' dimethyl fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent bi sklerożi multipla li tbatti u tirkadi, pazjenti fuq dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum għal mill-inqas 6 xhur (n=38) jew non-pegylated interferon għal mill-inqas 3 xhur (n=33), holqu rispons immuni komparabbli (definit bħala żieda ta' ≥ 2 darbiet aktar mit-titru ta' qabel it-tilqima sat-titru wara t-tilqima) għat-toxoid tat-tetnu (recall antigen) u tilqima konjugata polysaccharide C meningokokkali (neoantigen), filwaqt li r- rispons immuni għal serotipi differenti ta' tilqima polysaccharide pnevmokokkali 23-valent mhux konjugata (antigen indipendenti taċ-ċelluli T) varja fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Rispons immuni pożittiv definit bħala żieda ta' ≥ 4 darbiet fit-titru tal-antikorpi għat-tliet tilqimiet, inkiseb minn inqas individwi fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Differenzi numeriki żgħar fir-rispons għat-toxoid tat-tetnu u polysaccharide ta' serotip 3 pnevmokokkali ġew osservati favur non-

pegylated interferon.

M'hemmx *data* klinika dwar l-effikaċġa u s-sigurtà ta' tilqim ħaj attenwat f'pazjenti li jkunu qed jieħdu dimethyl fumarate. Tilqim ħaj jista' jikkawża żieda fir-riskju ta' infezzjoni klinika u m'għandux jingħata lil pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate hlief jekk, f'każijiet eċċezzjonali, dan ir-riskju potenzjali jiġi kkunsidrat li jingħaleb mir-riskju għall-individwu li ma jingħatax it-tilqima.

Matul it-trattament b'dimethyl fumarate, l-użu fl-istess hin ta' derivattivi oħrajn ta' fumaric acid (topiku jew sistemiku) għandu jiġi evitat.

Fil-bnedmin, dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' esterases qabel jilħaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika u metabolizmu addizzjonali jseħħ permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, mingħajr ebda involviment tas-sistema ta' ċitokrom P450 (CYP). Riskji potenzjali ta' interazzjonijiet tal-medicina ma ġewx identifikati minn studji *in vitro* dwar inibizzjoni ta' CYP u studji ta' induzzjoni, studju dwar p-glikoproteina, jew studji dwar it-twaħħil mal-proteini ta' dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (metabolit primarju ta' dimethyl fumarate).

Prodotti mediċinali komunement użati f'pazjenti bi sklerozi multipla, interferon beta-1a u glatiramer acetate mogħtija ġol-muskoli, kienu klinikament ittestjati għal interazzjonijiet potenzjali ma' dimethyl fumarate u ma bidlux il-profil farmakokinetiku ta' dimethyl fumarate.

Evidenza minn studji fuq voluntiera b'saħħithom tissuggerixxi li hu probabbli li fwawar assoċjati ma' dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. F'żewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-ghoti ta' 325 mg (jew ekwivalenti) ta' acetylsalicylic acid pilloli mhux b'kisja enterika, 30 minuta qabel dimethyl fumarate, dożaġġ fuq perjodu ta' 4 ijiem u fuq perjodu ta' 4 ġimgħat, rispettivament, ma bidilx il-profil farmakokinetiku ta' dimethyl fumarate. Riskji potenzjali assoċjati mat-terapija b'acetylsalicylic acid għandhom jiġu kkunsidrati qabel l-ghoti flimkien ma' dimethyl fumarate f'pazjenti b'MS li tirkadi u tbatti. L-użu fit-tul (> 4 ġimgħat) kontinwu ta' acetylsalicylic acid ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Terapija fl-istess hin bi prodotti mediċinali nefrotossiċi (bħal aminoglycosides, diuretiċi, medicini antinfjammatorji nonsteroidali jew lithium) jista' jżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi tal-kliewi (eż. proteinurija ara sezzjoni 4.8) f'pazjenti li jkunu qed jieħdu dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4 Testijiet tal-laboratorju/demm).

Il-konsum ta' ammonti moderati ta' alkoħol ma bidlux l-esponiment għal dimethyl fumarate u ma kienx assoċjat ma' żieda fir-reazzjonijiet avversi. Il-konsum ta' kwantitajiet kbar ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% ta' alkoħol skont il-volum) għandu jiġi evitat sa siegħa wara li jittieħed dimethyl fumarate, għax l-alkoħol jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi gastrointestinali.

Studji dwar induzzjoni ta' CYP *in vitro* ma wrewx interazzjoni bejn dimethyl fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju *in vivo*, l-ghoti flimkien ta' dimethyl fumarate ma' kontraċettivi orali kombinat (norgestimate u ethinyl estradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettivi orali.

Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħrajn, madankollu, effett ta' dimethyl fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dimethyl fumarate f'nisa tqal. Studji f'animali

wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Dimethyl fumarate mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jōhorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi adattati (ara sezzjoni 4.5). Dimethyl fumarate Teva għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk dimethyl fumarate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'Dimethyl fumarate Teva. Wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-effetti ta' dimethyl fumarate fuq il-fertilità tal-bniedem. *Data* minn studji ta' qabel l-użu kliniku ma tissuġġerixx li dimethyl fumarate se jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fertilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dimethyl fumarate Teva m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji fuq il-hila biex issuq u thaddem magni iżda l-ebda effetti li potenzjalment jinfluwenzaw din il-hila ma nstabu li huma marbuta ma' dimethyl fumarate fl-istudji kliniċi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' $\geq 10\%$) għal pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kienu fwawar u avvenimenti gastrointestinali (i.e. dijarea, dardir, uġiġh addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdeu kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti ta' fwawar u gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu b'mod intermittenti matul it-trattament b'dimethyl fumarate. L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament (inċidenza ta' $> 1\%$) f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kienu fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo u mhux ikkontrollati, total ta' 2,513-il pazjent irċiew dimethyl fumarate għal perjodi sa 12-il sena b'esponiment totali ekwivalenti għal 11,318-il sena ta' persunai. Total ta' 1,169 pazjent irċiew mill-inqas 5 snin ta' trattament b'dimethyl fumarate, u 426 pazjent irċiew mill-inqas 10 snin ta' trattament b'dimethyl fumarate. L-esperjenza fi provi kliniċi mhux ikkontrollati hi konsistenti mal-esperjenza fil-provi kliniċi kkontrollati bi placebo.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi, studji dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni u rapporti spontanji, qed jiġu pprezentati fit-tabella ta' hawn taħt.

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bħala termini ppreferuti MedDRA taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi hawn taħt hija espressa skont il-kategoriji li ġejjin:

- Komuni ħafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)
- Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)
- Rari ħafna ($< 1/10,000$)

- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli tal-frekwenza)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Gastroenterite	Komuni
	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)	Mhux magħruf
	Herpes zoster	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija	Komuni
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboċitopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
	Anafilassi	Mhux magħruf
	Dispnea	Mhux magħruf
	Ipossija (<i>hypoxia</i>)	Mhux magħruf
	Pressjoni għolja	Mhux magħruf
	Angjoedema	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' hruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni ħafna
	Fwawar jaharqu	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinorrea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni ħafna
	Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq	Komuni ħafna
	Ugħigh addominali	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturbi gastro-intestinali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f'aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni
	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk tal-ġilda	Komuni
	Raxx	Komuni
	Eritema	Komuni
	Alopeċja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurija	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Thoss is-sħana	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni ħafna
	Tinstab l-albumina fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem bojod	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-incidenta ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar jaharqu (7% kontra

2%) żdiedet f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate meta mqabbla ma' placebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti b'ħala fwawar jew fwawar jaħarqu, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. shana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta' ħruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f' pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b' mod intermittenti matul it-trattament b' dimethyl fumarate. F' pazjenti bi fwawar, il-maġġoranza kellhom avvenimenti ta' fwawar li kienu ħfief jew moderati fis-severità. B'kollox, 3% tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate waqqfu t-trattament minħabba l-fwawar. L-inċidenza ta' fwawar serji li jistgħu jkunu kkaratterizzati minn eritema ġeneralizzata, raxx u/jew ħakk tal-ġilda ġiet osservata f' inqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Gastrointestinali

L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali (eż. dijarea [14% kontra 10%], dardir [12% kontra 9%], uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq [10% kontra 6%], uġiġħ addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo, rispettivament. Avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f' pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b' mod intermittenti matul it-trattament b' dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate waqqfu t-trattament minħabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, ġiet osservata f' 1% tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

Fuq il-baži ta' studji kkontrollati bi placebo, il-maġġoranza ta' pazjenti biż-żidiet kellhom transaminases tal-fwied li kienu <3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Iż-żieda fl-inċidenza ta' żidiet fit-transaminases tal-fwied f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo ġiet osservata primarjament matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament. Żidiet ta' alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase li kienu ≥3 darbiet il-ULN, rispettivament, ġew osservati f' 5% u 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo u f' 6% u 2% tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate. It-twaqqif tat-trattament minħabba transaminases tal-fwied għolja kien ta' < 1% u kien simili f' pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate jew placebo. Żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess ħin fil-bilirubina totali ta' > 2 darbejn tal-ULN, ma kinux osservati fl-istudji kkontrollati bi placebo.

Iż-żieda tal-enzimi tal-fwied u każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess ħin fil-bilirubina totali ta' >2 darbejn tal-ULN), ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq wara l-ġħoti ta' dimethyl fumarate, li fiequ meta twaqqaf it-trattament.

Limfopenija

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (> 98%) kellhom valuri normali ta' limfoċiti qabel ma bdew it-trattament. Meta ġew ittrattati b' dimethyl fumarate, il-medja tal-ġħadd ta' limfoċiti naqset matul l-ewwel sena b' perjodu relattivament stabbli sussegwenti. B'ħala medja, l-ġħadd ta' limfoċiti naqas b' madwar 30% tal-valur fil-linja baži. Il-medja u l-medjan tal-ġħadd ta' limfoċiti baqgħu fil-limiti normali. Għadd ta' limfoċiti ta' < 0.5 x 10⁹/L ġie osservat f' < 1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo u f' 6% tal-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate. Għadd ta' limfoċiti ta' < 0.2 x 10⁹/L ġie osservat f' 1 pazjent ittrattat b' dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ittrattat bi placebo.

Fi studji kliniċi (kemm kontrollati u mhux kontrollati), 41% tal-pazjenti li ngħataw trattament b' dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f' dawn l-istudji b'ħala < 0.91 x 10⁹/L). Ġiet osservata limfopenija ħafifa (ġħadd ≥ 0.8 x 10⁹/L sa < 0.91 x 10⁹/L) f' 28% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija moderata (ġħadd ≥ 0.5 x 10⁹/L sa < 0.8 x 10⁹/L) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur f' 11% tal-pazjenti; u ġiet osservata limfopenija severa (ġħadd < 0.5 x 10⁹/L) li damet

tippersisti għal mill-inqas sitt xhur fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-għadd ta' limfociti baqa' $< 0.5 \times 10^9/L$ b'terapija kontinwa.

Barra minn hekk, fi studju prospettiv u mhux ikkontrollat ta' wara t-tqeghid fis-suq, f'gimgha 48 tat-trattament b'dimethyl fumarate (n=185) iċ-ċelluli T CD4+ naqsu b'mod moderat (għadd $\geq 0.2 \times 10^9/L$ sa $< 0.4 \times 10^9/L$) jew sever ($< 0.2 \times 10^9/L$) f'sa 37% jew 6% tal-pazjenti, rispettivament, filwaqt li iċ-ċelluli T CD8+ naqsu b'mod aktar frekwenti b'sa 59% tal-pazjenti b'għadd ta' $< 0.2 \times 10^9/L$ u 25% tal-pazjenti b'għadd ta' $< 0.1 \times 10^9/L$. Fi studji kliniċi kkontrollati u mhux ikkontrollati, pazjenti li waqqfu t-terapija b'dimethyl fumarate bl-għadd ta' limfociti taht il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-għadd ta' limfociti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

Infezzjonijiet, inkluzi PML u infezzjonijiet opportunistiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet bil-virus John Cunningham (*John Cunningham virus*, JCV) li jikkawża Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4). PML tista' tkun fatali jew tirriżulta f'dizabbiltà severa. F'wahda mill-provi kliniċi, pazjent wiehed li kien qed jiehu dimethyl fumarate żviluppa PML fi sfond ta' limfopenija severa fit-tul (għadd ta' limfociti l-aktar $< 0.5 \times 10^9/L$ għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-PML sehhet ukoll fil-preżenza ta' limfopenija moderata u hafifa ($> 0.5 \times 10^9/L$ sa $< LLN$, kif definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali).

F'diversi każijiet ta' PML fejn ġew determinati l-kategoriji taċ-ċelluli T meta saret id-dijanjosji tal-PML, l-għadd taċ-ċelluli T CD8+ instab li kien naqas għal $< 0.1 \times 10^9/L$, filwaqt li t-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli T CD4+ kien ivarja (minn < 0.05 sa $0.5 \times 10^9/L$) u kien jikkorrelata aktar mas-severità globali tal-limfopenija ($< 0.5 \times 10^9/L$ sa $< LLN$). B'konsegwenza ta' dan, il-proporzjon ta' CD4+/CD8+ żdied f'dawn il-pazjenti.

Limfopenija moderata sa severa u fit-tul tidher li żżid ir-riskju ta' PML b'dimethyl fumarate, minkejja dan, PML sehhet ukoll f'pazjenti b'limfopenija hafifa. Barra minn hekk, il-maġġoranza tal-każijiet tal-PML fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq sehnew f'pazjenti li kellhom > 50 sena.

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster bl-użu ta' dimethyl fumarate. Fi studju ta' estensjoni fit-tul li għadu għaddej, li fih 1736 individwu b'MS qed jiġu ttrattati b'dimethyl fumarate, madwar 5% tal-individwi esperjenzaw avveniment wiehed jew aktar ta' herpes zoster, li l-maġġoranza tagħhom kienu hfief sa moderati fis-severità. Hafna individwi, inkluzi dawk li esperjenzaw infezzjoni serja ta' herpes zoster, kellhom għadd ta' limfociti oghla mil-limitu t'isfel tan-normal. Fil-maġġoranza tal-individwi li kellhom għadd ta' limfociti taht l-LLN fl-istess hin, il-limfopenija kienet ikklassifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-maġġoranza tal-każijiet tal-infezzjoni ta' herpes zoster ma kinux serji u fiequ bit-trattament. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-għadd ta' limfociti assolut (*absolute lymphocyte count*, ALC) f'pazjenti b'infezzjoni ta' herpes zoster fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Iżda, meta ġew irrappurtati, hafna mill-pazjenti esperjenzaw limfopenija moderata ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$) jew severa ($< 0.5 \times 10^9/L$ sa $0.2 \times 10^9/L$) (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, il-kejl ta' ketoni fl-awrina (1+ jew iktar) kien oghla f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (45%) meta mqabbel mal-placebo (10%). L-ebda konsegwenzi kliniċi negattivi ma ġew osservati fil-provi kliniċi.

Il-livelli ta' 1,25-dihydroxyvitamin D naqsu fil-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo (medjan ta' tnaqqis perċentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 25% kontra 15%, rispettivament) u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde (PTH) żdiedu fil-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo (medjan taż-żieda perċentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 29% kontra 15%, rispettivament). Il-medja tal-valuri għaż-żewġ parametri baqgħet fil-medda normali.

Żieda temporanja fil-medja tal-ġhadd ta' eosinofili ġiet osservata matul l-ewwel xahrejn tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova ta' 96 ġimgħa, *open label, randomised* u kkontrollata b'mod attiv f'pazjenti pedjatriċi b'RRMS b'età minn 10 snin sa anqas minn 18-il sena (120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwiti b'240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament; popolazzjoni tal-istudju, n=78), il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi deher simili għal dak osservat qabel f'pazjenti adulti.

Id-disinn tal-prova klinika pedjatrika kien differenti mill-provi kliniċi kkontrollati bi placebo fl-adulti. Għalhekk, kontribuzzjoni tad-disinn tal-prova klinika għal differenzi numeriċi fir-reazzjonijiet avversi bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti, ma tistax tiġi eskluża.

L-avvenimenti avversi li ġejjin kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti ($\geq 10\%$) fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta:

- Ġiet irrappurtata wġiġh ta' ras fi 28% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 36% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a.
- Ġew irrappurtati disturbi gastrointestinali f'74% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 31% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrappurtati l-aktar b'dimethyl fumarate kienu wġiġh addominali u rimettar.
- Ġew irrappurtati disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali fi 32% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 11% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrappurtati l-aktar b'dimethyl fumarate kienu wġiġh orofaringeali u sogħla.
- Ġiet irrappurtata dismenorea fi 17% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 7% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a.

Fi studju żgħir mhux ikkontrollat li dam 24 ġimgħa, *open-label*, f'pazjenti pedjatriċi b'RRMS li kellhom minn 13 sa 17-il sena (120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem, segwiti minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament; popolazzjoni tas-sigurtà, n=22), segwit minn studju ta' estensjoni ta' 96 ġimgħa (240 mg darbtejn kuljum; popolazzjoni tas-sigurtà n=20) il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

Id-*data* disponibbli fi tfal ta' bejn 10 u 12-il sena hija limitata. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dimethyl fumarate fit-tfal ta' inqas minn 10 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzlaf [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva ġew irrappurtati b'dimethyl fumarate. Is-sintomi deskritti f'dawn il-każijiet kienu konsistenti mal-profil ta' reazzjonijiet avversi magħrufa ta' dimethyl fumarate. M'hemm l-ebda interventi terapewtiċi magħrufa biex itejbu l-eliminazzjoni ta' dimethyl fumarate, u lanqas m'hemm antidot magħruf. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li jinbeda trattament ta' appoġġ sintomatiku, kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti oħra, Kodiċi ATC: L04AX07

Mekkanizmu ta' azzjoni

Il-mekkanizmu li permezz tiegħu dimethyl fumarate jeżerċita l-effetti terapewtiċi fi sklerozi multipla mhuwiex mifhum b'mod sħiħ. Studji ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li r-risponsi farmakodinamiċi ta' dimethyl fumarate jidhru li jiġu medjati primarjament permezz tal-attivazzjoni tal-passaġġ traskrizzjonali tal-fattur Nukleari (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Intwera li dimethyl fumarate jirregola 'l fuq ġeni antiossidanti dipendenti fuq Nrf2 fil-pazjenti (eż. NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; [NQO1]).

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq is-sistema immuni

Fi studji kliniċi ta' qabel l-użu kliniku u fi studji kliniċi, dimethyl fumarate wera propjetajiet kontra l-infjammazzjoni u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate, il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate, naqqas b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immuni u l-ħruġ sussegwenti ta' cytokines proinfjammatorji b'risposta għal stimuli infjammatorji f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, dimethyl fumarate affettwata l-fenotipi tal-limfoċiti permezz ta' regolazzjoni 'l isfel ta' profili ta' cytokine proinfjammatorji (T_H1 , T_H17), u għandu tendenza lejn il-produzzjoni kontra l-infjammazzjoni (T_H2). Dimethyl fumarate wera attività terapewtika f'mudelli multipli ta' ħsara infjammatorja u newroinfjammatorja. Fi studji ta' Fażi 3 f'pazjenti b' MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), meta kien hemm trattament b'dimethyl fumarate, il-medja tal-għadd ta' limfoċiti naqas bħala medja b'madwar 30% mill-valur fil-linja bażi tagħhom matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. F'dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu t-terapija b'dimethyl fumarate bl-għadd ta' limfoċiti taħt il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (LLN, 910 ċellula/mm³) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-għadd ta' limfoċiti għal-LLN.

Figura 1 turi l-proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu l-LLN abbażi tal-metodu Kaplan-Meier mingħajr limfopenija severa fit-tul. Il-linja bażi tal-irkupru (RBL, *recovery baseline*) kienet definita bħala l-aħħar ALC waqt it-trattament qabel it-twaqqif ta' dimethyl fumarate. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN ($ALC \geq 0.9 \times 10^9/L$) f'Gimgha 12 u Gimgha 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma pprezentati f'Tabella 1, Tabella 2, u Tabella 3 b'intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jseħħu f'kull punt ta' sett partikolari. L-iżball standard tal-istimatur tal-funzjoni tas-sopravivenza ta' Kaplan-Meier huwa kkomputat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' Pazjenti bi Rkupru għal LLN ta' ≥ 910 ċellula/mm³ mil-Linja Bażi tal-Irkupru (RBL)

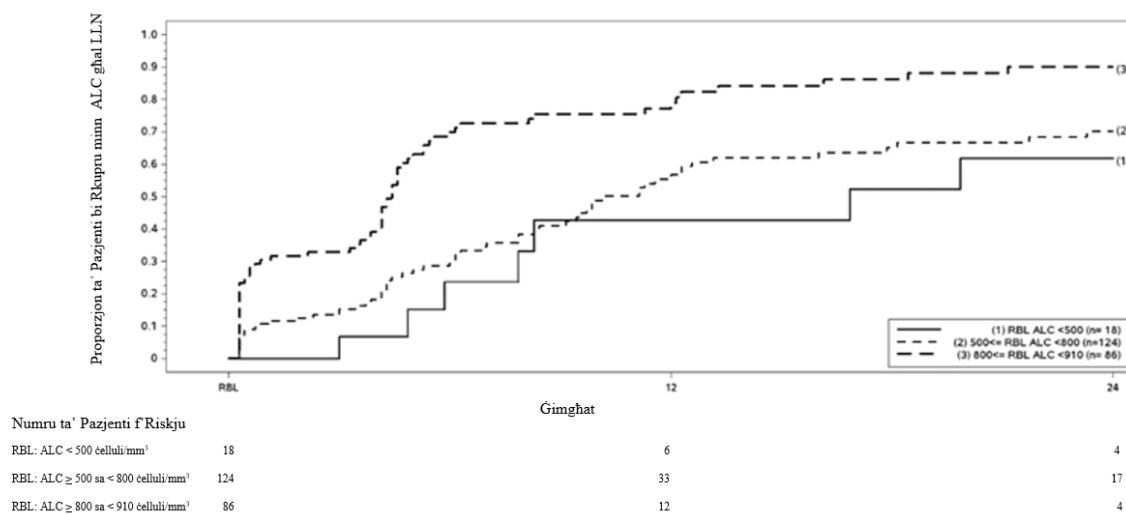


Tabella 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija hafifa fil-linja baži tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija hafifa ^a li huma f'riskju	Linja baži N=86	Ġimgha 12 N=12	Ġimgha 24 N=4
Proporzjon li laħqu LLN (95% CI)		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

^a Pazjenti b'ALC < 910 u \geq 800 ċelluli/mm³ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Tabella 2: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija moderata fil-linja baži tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija moderata ^a li huma f'riskju	Linja baži N=124	Ġimgha 12 N=33	Ġimgha 24 N=17
Proporzjon li laħqu LLN (95% CI)		0.57 (0.46, 0.67)	0.70 (0.60, 0.80)

^a Pazjenti b'ALC < 800 u \geq 500 ċelluli/mm³ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Tabella 3: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija severa fil-linja baži tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija severa ^a li huma f'riskju	Linja baži N=18	Ġimgha 12 N=6	Ġimgha 24 N=4
Proporzjon li laħqu LLN (95% CI)		0.43 (0.20, 0.75)	0.62 (0.35, 0.88)

^a Pazjenti b'ALC < 500 ċelluli/mm³ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Effikaċja klinika u sigurtà

Saru żewġ studji kkontrollati bi placebo li damu sentejn, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, (DEFINE b' 1,234 pazjent u CONFIRM b' 1,417-il pazjent) fuq pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS). Pazjenti b'forom progressivi ta' MS ma kinux inkluzi f' dawn l-istudji.

L-effikaċja (ara t-tabella hawn taħt) u s-sigurtà ntwerew f' pazjenti b'punteġġi tal-Expanded Disability Status Scale (EDSS) li jvarjaw minn 0 sa 5 inkluzivi, li kellhom mill-inqas 1 rikaduta matul is-sena qabel ma ntgħażlu b' mod każwali, jew fis-6 ġimghat qabel ma ntgħażlu b' mod każwali kellhom Immagni bir-Riżonanza Manjetika (MRI) li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb gadolinium (Gd+). Studju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta' referenza rater-blinded (i.e. it-tabib tal-istudju/investigatur li evalwaw ir-rispons għat-trattament tal-istudju kien blinded) ta' glatiramer acetate.

F' DEFINE, il-pazjenti kellhom il-medjan li ġej tal-karatteristiċi fil-linja baži: età ta' 39 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 7 snin, punteġġ EDSS ta' 2.0. Flimkien ma' dan, 16% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 28% kellhom \geq 2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 42% fil-passat kienu rċivew kuri approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 36% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja baži (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ 1.4).

CONFIRM, il-pazjenti kellhom il-medjan li ġej tal-karatteristiċi fil-linja baži: età ta' 37 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 6.0 snin, punteġġ EDSS ta' 2.5. Flimkien ma' dan, 17% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 32% kellhom \geq 2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 30% fil-passat kienu rċivew kuri approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 45% tal-pazjenti li dahlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja baži (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ ta' 2.4).

Meta mqabbla mal-placebo, pazjenti ttrattati b'Tecfidera kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fuq il-punt aħhari primarju fl-istudju DEFINE, il-proporzjon ta' pazjenti li

rkadew wara sentejn; u l-punt aħhari primarju fl-istudju CONFIRM, ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (*annualised relapse rate*, ARR) wara sentejn.

L-ARR għal glatiramer acetate u placebo kienet ta' 0.286 u 0.401 rispettivament fl-istudju CONFIRM, li tikkorrispondi għal tnaqqis ta' 29% ($p=0.013$), li hu konsistenti mal-informazzjoni approvata ta' kif jiġi preskritt.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Glatiramer acetate
Punti Aħharin Kliniċi^a					
Nru. ta' pazjenti	408	410	363	359	350
Rata annwalizzata ta' rikaduti	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporzjon ta' rata (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proporzjon li rkadew	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Proporzjon ta' periklu (<i>hazard ratio</i>) (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabilità kkonfermata ta' 12-il ġimgħa	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabilità kkonfermata ta' 24 ġimgħa	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Proporzjon ta' periklu (<i>hazard ratio</i>) (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
Punti Aħharin ta' MRI^b					
Nru. ta' pazjenti	165	152	144	147	161
Medja (medjan) tan-numru ta' leżjonijiet ġodda jew leżjonijiet T2 li qed jikbru fuq sentejn	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Proporzjon tal-medja ta' leżjonijiet (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Medja (medjan) numru ta' leżjonijiet Gd wara sentejn	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Proporzjon tal-Odds (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Medja (medjan) numru ta' leżjonijiet ipointensi T1 ġodda fuq perjodu ta' sentejn	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Proporzjon tal-medja ta' leżjonijiet (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analiż kollha tal-punti kliniċi aħharin kienu tat-tip intenzjoni-biex-tittratta; ^bL-analiżi bl-MRI użat koorti MRI

*valur $P < 0.05$; **valur $P < 0.01$; ***valur $P < 0.0001$; #mhux statistikament sinifikanti

Studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat u miftuħ li dam 8 snin (ENDORSE) irregistra 1,736 pazjent b'RRMS eliġibbli mill-istudji kruċjali (DEFINE u CONFIRM). L-objettiv primarju tal-istudju kien biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dimethyl fumarate f'pazjenti b'RRMS. Mill-1,736 pazjent, madwar nofshom (909, 52%) kienu ttrattati għal 6 snin jew aktar. 501 pazjent kienu ttrattati kontinwament b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li fil-passat kienu ttrattati bil-placebo fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċevew trattament b'240 mg darbtejn fl-istudju ENDORSE. Pazjenti li rċevew trattament darbtejn kuljum b'mod kontinwu kienu ttrattati għal sa 12-il sena.

Matul l-istudju ENDORSE, aktar min-nofs il-pazjenti kollha ttrattati b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum ma kellhomx rikaduta. Għal pazjenti li kienu ttrattati darbtejn kuljum b'mod kontinwu fit-3 studji kollha, l-ARR aġġustat kien 0.187 (95% CI: 0.156, 0.224) fl-istudji DEFINE u CONFIRM u 0.141 (95% CI: 0.119, 0.167) fl-istudju ENDORSE. Għal pazjenti li fil-passat kienu ttrattati bil-placebo, l-ARR aġġustat naqas minn 0.330 (95% CI: 0.266, 0.408) fl-istudji DEFINE u CONFIRM għal 0.149 (95% CI: 0.116, 0.190) fl-istudju ENDORSE.

Fl-istudju ENDORSE, il-maġġoranza tal-pazjenti (> 75%) ma kellhomx progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata (imkejla bħala progressjoni tad-diżabbiltà sostnuta fuq 6 xhur). Riżultati miġbura mit-tliet studji wrew li pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom rati konsistenti u baxxi ta' progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata b'żieda żgħira fil-punteġġi tal-EDSS medji f'ENDORSE. L-evalwazzjonijiet tal-MRI (sa sena 6, li kienu jinkludu 752 pazjent li qabel kienu inklużi fil-koorti tal-MRI tal-istudji DEFINE u CONFIRM urew li l-maġġoranza tal-pazjenti (madwar 90%) ma kellhom l-ebda leżjoni li jżidu l-ammont ta' gadolinju. Fuq perjodu ta' 6 snin, in-numru medju aġġustat annwali ta' leżjonijiet T2 ġodda jew jkun qad jikbru għall-ewwel darba u leżjonijiet T1 ġodda baqa' baxx.

Effikacija f'pazjenti b'attività qawwija tal-marda:

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, ġie osservat effett ta' trattament konsistenti fuq ir-rikaduti f'sottogrupp ta' pazjenti b'attività qawwija tal-marda, filwaqt li l-effett fuq iż-żmien għal progressjoni ta' diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur ma ġiex stabbilit b'mod ċar. Minhabba d-disinn tal-istudji, attività qawwija tal-marda kienet definita kif ġej:

- Pazjenti b'2 rikaduti jew iktar f'sena, u b'leżjoni waħda li ttejjeb Gd jew iżjed fuq MRI tal-moħħ (n=42 f'DEFINE; n=51 f'CONFIRM) jew,
- Pazjenti li ma jkunux irrispondew għal kors sħiħ u adegwat (mill-inqas sena ta' trattament) ta' beta-interferon, u li kellhom mill-inqas 1 rikaduta fis-sena ta' qabel waqt li kienu qegħdin fuq it-terapija, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f'MRI kranjali jew mill-inqas 1 leżjoni li ttejjeb Gd, jew pazjenti li jkollhom rata mhux mibdula jew miżjuda ta' rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel (n=177 f'DEFINE; n=141 f'CONFIRM).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikacija ta' dimethyl fumarate f'pazjenti pedjatriki b'RRMS ġew evalwati fi studju bi gruppi paralleli, ikkontrollat b'sustanza attiva (interferon beta-1a), *open-label* fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti b'RRMS fl-età ta' 10 snin sa anqas minn 18-il sena. Mija u ħamsin pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg BID orali) jew interferon beta-1a (30 µg IM darba fil-ġimgħa) għal 96 ġimgħa. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti ħielsa minn leżjonijiet T2-hyperintense ġodda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Il-punt aħhari sekondarju ewlieni kien in-numru ta' leżjonijiet T2-hyperintense ġodda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Qed tiġi ppreżentata l-istatistika deskrittiva peress li l-ebda ipotezi konfermatorja ma kienet ippjanata minn qabel għall-punt aħhari primarju.

Il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT bl-ebda leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru kif deher fl-MRI f'ġimgħa 96 relattiv għal-linja bażi kien 12.8% għal dimethyl fumarate kontra 2.8% fil-grupp interferon beta-1a. Il-medja tan-numru ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru f'Ġimgħa 96 meta mqabbla mal-linja bażi, aġġustata għan-numru ta' leżjonijiet T2 u għall-età (popolazzjoni ITT

minbarra pazjenti mingħajr kejl bl-MRI) kienet 12.4 għal dimethyl fumarate u 32.6 għal interferon beta-1a.

Il-probabbiltà ta' rikaduta klinika kienet ta' 34% fil-grupp ta' dimethyl fumarate u 48% fil-grupp ta' interferon beta-1a sat-tmien tal-perjodu ta' studju *open-label* ta' 96 ġimgħa.

Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 13-il sena sa anqas minn 18-il sena) li kienu qed jirċievu dimethyl fumarate kien kwalitattivament konsistenti ma' dak osservat preċedentement f'pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.8).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Dimethyl fumarate mogħti mill-halq jgħaddi minn idrolisi presistemika mgħaġġla minn esterases u jinbidel għall-metabolit primarju tiegħu monomethyl fumarate, li hu attiv ukoll. Dimethyl fumarate mhuwiex kwantifikabbli fil-plażma wara l-ġħoti orali ta' dimethyl fumarate. Għalhekk, l-analizzjiet farmakokinetiċi kollha relatati ma' dimethyl fumarate twettqu b'konċentrazzjonijiet ta' monomethyl fumarate fil-plażma. *Data* farmakokinetika nkisbet f'individwi bi sklerozi multipla u f'voluntiera b'saħħithom.

Assorbiment

It- T_{max} ta' monomethyl fumarate hu minn sagħtejn sa 2.5 sigħat. Billi dimethyl fumarate kapsuli ibsin gastroreżistenti fihom mikropilloli, li huma protetti minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel iħallu l-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħa). Wara l-ġħoti ta' 240 mg darbtejn kuljum mal-ikel, il-medjan massimu (C_{max}) kien ta' 1.72 mg/l u l-esponiment totali taż-żona ta' taħt il-kurva ("area under the curve", AUC) kien ta' 8.02 h.mg/l f'individwi bi sklerozi multipla. B'kollox, is- C_{max} u l-AUC żdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (120 mg sa 360 mg). F'individwi bi sklerozi multipla, żewġ dozi ta' 240 mg ingħataw f'intervall ta' 4 sigħat bħala parti minn kors ta' dożaġġ ta' tliet darbtejn kuljum. Dan irriżulta f'akkumulazzjoni minima ta' esponiment li tirriżulta f'żieda fil-medjan tas- C_{max} ta' 12% meta mqabbla mad-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (1.72 mg/l għal darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 1.93 mg/l għal tliet darbtejn kuljum) mingħajr ebda implikazzjonijiet tas-sigurtà.

L-ikel ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' dimethyl fumarate. Madankollu, dimethyl fumarate għandu jittieħed mal-ikel minħabba tollerabilità mtejbja fir-rigward ta' fwawar jew avvenimenti gastrointestinali avversi (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni wara l-ġħoti orali ta' 240 mg ta' dimethyl fumarate jvarja bejn 60 L u 90 L. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma tal-bniedem ta' monomethyl fumarate ġeneralment ivarja bejn 27% u 40%.

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b'mod estensiv b'inqas minn 0.1% tad-doża li titneħħa bħala dimethyl fumarate mhux mibdul fl-awrina. Jiġi metabolizzat inizjalment minn esterases, li huma preżenti kullimkien fl-apparat gastrointestinali, fid-demm u fit-tessut, qabel ma jilħaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika. Metabolizmu addizzjonali jseħh permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid. mingħajr l-ebda involviment tas-sistema ta' ċitokrom P450 (CYP). Studju dwar doża waħda ta' 240 mg ta' ^{14}C -dimethyl fumarate identifika lil glucose bħala l-metabolit predominanti fil-plażma tal-bniedem. Metaboliti oħrajn li jkunu jiċċirkolaw kienu jinkludu fumaric acid, citric acid u monomethyl fumarate. Il-metabolizmu *downstream* ta' fumaric acid iseħh permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, bit-tneħħija mill-immifsejn ta' CO_2 li sservi bħala r-rotta primarja tal-eliminazzjoni.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-immifsejn ta' CO₂ hi r-rotta primarja tal-eliminazzjoni ta' dimethyl fumarate li tammonta għal 60% tad-doża. L-eliminazzjoni mill-kliewi u mal-ippurjar huma rotot sekondarji tal-eliminazzjoni, li jammontaw għal 15.5% u 0.9% tad-doża rispettivament.

Il-half-life terminali ta' monomethyl fumarate hi qasira (madwar siegħa) u l-ebda monomethyl fumarate li jkun jiċċirkola ma nstab wara 24 siegħa fil-maġġoranza tal-individwi. L-akkumulazzjoni tal-medicina prinċipali jew ta' monomethyl fumarate ma sseħħ b' dozi multipli ta' dimethyl fumarate fil-kors terapewtiku.

Linearità

L-esponiment għal dimethyl fumarate jiċċied b' mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża b' dozi waħidhom u dozi multipli fil-medda ta' doża ta' 120 mg sa 360 mg li giet studjata.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' Analizi ta' Varjanza (ANOVA), il-piż tal-ġisem hu l-kovarjant ewlieni tal-esponiment (skont is-C_{max} u l-AUC) f' individwi b' RRMS, iżda ma affettwax il-miżuri tas-sigurtà u l-effikaċja evalwati fl-istudji kliniċi.

Is-sess u l-età ma kellhomx impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' dimethyl fumarate. Il-farmakokinetika f' pazjenti li kellhom 65 sena u iktar ma gietx studjata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' 240 mg ta' dimethyl fumarate darbtejn kuljum ġie evalwat fi studju żgħir mhux ikkontrollat, *open-label*, f' pazjenti b' RRMS li kellhom minn 13 sa 17-il sena (n=21). Il-farmakokinetika ta' dimethyl fumarate f' dawn il-pazjenti adolexxenti kienu konsistenti ma' dak li ġie osservat fil-passat f' pazjenti adulti (C_{max}: 2.00±1.29 mg/L; AUC_{0-12hr}: 3.62±1.16 h.mg/L, li jikkorrispondi għal AUC globali ta' kuljum ta' 7.24 h.mg/L).

Indeboliment tal-kliewi

Billi l-passaġġ mill-kliewi hi rotta sekondarja ta' eliminazzjoni għal dimethyl fumarate li tammonta għal inqas minn 16% tad-doża mogħtija, ma saritx evalwazzjoni tal-farmakokinetika f' individwi b' indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Billi dimethyl fumarate u monomethyl fumarate huma metabolizzati minn esterases, mingħajr l-involvement tas-sistema CYP450, ma saritx evalwazzjoni tal-farmakokinetika f' individwi b' indeboliment tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fis-sezzjonijiet Tossikoloġija u Riproduzzjoni hawn taht ma ġewx osservati fl-istudji kliniċi, iżda ġew osservati fl-annimali f' livelli ta' esponiment li kienu simili għall-livelli ta' esponiment kliniku.

Mutaġenesi

Dimethyl fumarate u mono-methylfumarate kienu negattivi f' sensiela ta' assaġġi *in vitro* assaġġi (Ames, aberrazzjoni kromosomali f' ċelluli mammiferi). Dimethyl fumarate kien negattiv *in vivo* fl-assaġġ tal-mikronukleu fil-firien.

Karċinoġenesi

Studji dwar il-karċinoġeneċità ta' dimethyl fumarate saru għal perjodu ta' sa sentejn fil-ġrieden u l-firien. Dimethyl fumarate ingħata mill-ħalq f' dozi ta' 25, 75, 200 u 400 mg/kg/jum fil-ġrieden, u f' dozi ta' 25, 50, 100, u 150 mg/kg/jum fil-firien. Fil-ġrieden, l-inciċenza ta' karċinoma tubulari tal-

kliewi żdiedet f' doża ta' 75 mg/kg/jum, f' esponiment ekwivalenti (AUC) għad-doża rakkomandata fil-bniedem. Fil-firien, l-inċidenza ta' karċinoma tubulari tal-kliewi u adenoma taċ-ċelluli Leydig testikolari żdiedet f' doża ta' 100 mg/kg/jum, esponiment ta' madwar darbtejn oghla mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għar-riskju fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

L-inċidenza ta' papilloma taċ-ċelluli skwamużi u karċinoma fl-istonku mhux glandulari (il-parti ta' quddiem tal-istonku) żdiedet f' esponiment ekwivalenti għad-doża rakkomandata fil-bniedem fil-ġrieden, u taht l-esponiment għad-doża rakkomandata fil-bniedem fil-firien (ibbażat fuq l-AUC). M'hemmx parti ekwivalenti korrispondenti fil-bniedem għall-parti ta' quddiem tal-istonku f' animala gerriema.

Tossikoloġija

Saru studji mhux kliniċi f' animala gerriema, fil-fniek, u fix-xadini b' suspensjoni ta' dimethyl fumarate (dimethyl fumarate f' 0.8% ta' hydroxypropyl methylcellulose) mogħti permezz ta' gavage orali. L-istudju kroniku fil-klieb sar bl-għoti orali tal-kapsula ta' dimethyl fumarate.

Tibdil fil-kliewi ġie osservat wara għoti orali ripetuti ta' dimethyl fumarate fil-ġrieden, fil-firien, fil-klieb, u fix-xadini. Ir-riġenerazzjoni epiteljali tat-tubuli tal-kliewi, li tissuggerixxi li kien hemm ħsara, ġiet osservata fl-ispeċi kollha. Iperplasija tubulari tal-kliewi ġiet osservata fil-firien b' dożaġġ matul ħajjithom (studju li dam sentejn). Fil-klieb li rċievew doži orali kuljum ta' dimethyl fumarate għal 11-il xahar, il-marġni kkalkulata għal atrofiya kortikali ġiet osservata f' livell ta' 3 darbiet tad-doża rakkomandata, ibbażat fuq l-AUC. Fix-xadini li rċievew doži orali kuljum ta' dimethyl fumarate għal 12-il xahar, ġiet osservata nekrozi ta' ċellula waħda f' livell ta' darbtejn tad-doża rakkomandata, ibbażat fuq l-AUC. Fibrozi interstizjali u atrofiya kortikali ġew osservati f' livell li kien 6 darbiet tad-doża rakkomandata bbażat fuq l-AUC. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Fit-testikoli, ġiet osservata degenerazzjoni tal-epitelju seminferuż fil-firien u fil-klieb. Is-sejbiet ġew osservati f' bejn wieħed u ieħor il-livell tad-doża rakkomandata fil-firien u 3 darbiet tad-doża rakkomandata fil-klieb (ibbażat fuq l-AUC). Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Sejbiet fil-parti ta' quddiem tal-istonku tal-ġrieden u tal-firien kienu jikkonsistu minn iperplasija skwamuża epiteljali u iperkeratozi; infjammazzjoni; u papilloma taċ-ċelluli skwamużi u karċinoma fi studji li damu 3 xhur jew iktar. M'hemmx parti ekwivalenti korrispondenti fil-bniedem għall-parti ta' quddiem tal-istonku tal-ġrieden u tal-firien.

Tossicità riproduttiva

L-għoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien irġiel f' doża ta' 75, 250, u 375 mg/kg/jum qabel u waqt it-tgħammir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel sal-oghla doża ttestjata (mill-inqas darbtejn tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC). L-għoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien nisa f' doża ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum qabel u waqt it-tgħammir, li kompli sa Jum 7 tat-tqala, ikkaġuna tnaqqis fin-numru ta' stadji estrous kull 14-il jum u żied in-numru ta' animala b' diestrus imtawwal fl-oghla doża ttestjata (11-il darba tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC). Madankollu, dan it-tibdil ma affettwax il-fertilità jew in-numru ta' feti vijabbli li ġew prodotti.

Intwera li dimethyl fumarate jaqsam l-ostakolu tal-plaċenta għal ġod-demmi tal-fetu fil-firien u fil-fniek, bi proporzjonijiet ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-fetu mqabbla ma' dawki tal-omm ta' 0.48 sa 0.64 u 0.1 rispettivament. Ma ġew osservati l-ebda malformazzjonijiet fi kwalunkwe doża ta' dimethyl fumarate fil-firien jew fil-fniek. L-għoti ta' dimethyl fumarate f' doži orali ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesis rriżulta f' effetti avversi materni f' doża li kienet 4 darbiet tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC, u piż baxx fetali u ossifikazzjoni li ttardjat (metatarsali u falanġi tar-riġlejn ta' wara) f' doża li kienet 11-il darba tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC. Il-piż iktar baxx tal-ġisem fetali u d-dewmien fl-ossifikazzjoni kienu kkunsidrati li huma sekondarji għat-tossicità materna (tnaqqis fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel).

L-ġhoti orali ta' dimethyl fumarate f' doġi ta' 25, 75, u 150 mg/kg/jum lil fniek tqal matul l-organogeneſi ma kellu l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijufetali u rriżulta fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm f' doġa li kienet 7 darbiet tad-doġa rakkomandata u žied l-abortion f' doġa li kienet 16-il darba tad-doġa rakkomandata bbażat fuq l-AUC.

L-ġhoti orali ta' dimethyl fumarate f' doġi ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien matul it-tqala u t-treddiġh irriżulta f' piż tal-ġisem iktar baxx fil-frieh F1, u dewmien fil-maturazzjoni sesswali f' irġiel F1 f' doġa li kienet 11-il darba tad-doġa rakkomandata bbażata fuq l-AUC. Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità fil-frieh F1. Il-piż tal-ġisem iktar baxx fil-frieh kien ikkunsidrat li hu sekondarju għat-tossiċità materna.

Żewġ studji dwar it-tossiċità f' firien żgħar fl-età b' ġhoti orali ta' dimethyl fumarate kuljum mill-jum ta' wara t-twelid (PND, *post-natal day*) 28 sa PND 90 - 93 (ekwivalenti għal madwar 3 snin u aktar fil-bnedmin) urew toſsiċitajiet tal-organi fil-mira fil-kliewi u fil-parti ta' quddiem tal-istonku simili għal dawk li ġew osservati f' animala adulti. Fl-ewwel studju, dimethyl fumarate ma affettwax l-iżvilupp, l-imġiba newroloġika jew il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa sal-ogħla doġa ta' 140 mg/kg/jum (madwar 4.6 darbiet id-doġa rakkomandata fil-bniedem abbażi ta' *data* limitata tal-AUC f' pazjenti pedjatriċi). Bl-istess mod, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi u l-organi aċċessorji tal-irġiel sal-ogħla doġa ta' dimethyl fumarate ta' 375 mg/kg/jum fit-tieni studju li sar f' firien irġiel żgħar fl-età (madwar 15-il darba l-AUC putattiv tad-doġa pedjatrika rakkomandata). Madankollu, it-tnaqqis fil-kontenut minerali tal-għadam u fid-densità tal-wirk u l-vertebri tal-ġenbejn kienu evidenti fil-firien irġiel żgħar fl-età. Bidliet fid-densitometrija tal-għadam kienu osservati wkoll fil-firien żgħar fl-età wara l-ġhoti orali ta' diroximel fumarate, ester fumariku iehor li jiġi metabolizzat għall-istess metabolit attiv monomethyl fumarate *in vivo*. In-NOAEL għall-bidliet fid-densitometrija fil-firien żgħar fl-età huwa madwar 1.5 darbiet l-AUC preżunta fid-doġa pedjatrika rakkomandata. Hi possibbli relazzjoni bejn l-effetti fuq l-għadam u piż tal-ġisem aktar baxx, iżda l-involvement ta' effett dirett ma jistax jiġi eskluż. Is-sejbiet tal-għadam huma ta' rilevanza limitata għal pazjenti adulti. Ir-rilevanza għall-pazjenti pedjatriċi mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate
Methacrylic acid and methyl methacrylate copolymer
Triethyl citrate
Methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer dispersion
Talc

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)

Linka għall-istampar tal-kapsula

Shellac
Iron oxide iswed (E172)

Propylene glycol
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

14 u 14x1 kapsula f'pakketti tal-folja tal-PVC/PE/PVdC/-aluminium u 100 kapsula fi flixxun abjad tal-HDPE, b'għatu tal-polypropylene issiġillat permezz ta' induzzjoni bis-sħana.

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

56, 56x1, u 196 kapsula f'pakketti tal-folja tal-PVC/PE/PVdC/-aluminium u 100 u 168 kapsula fi flixxun abjad tal-HDPE, b'għatu tal-polypropylene issiġillat permezz ta' induzzjoni bis-sħana.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1702/001
EU/1/22/1702/002
EU/1/22/1702/003
EU/1/22/1702/004
EU/1/22/1702/005
EU/1/22/1702/006
EU/1/22/1702/007
EU/1/22/1702/008

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Balkanpharma - Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shose Str.
2600 Dupnitsa
Il-Bulgarija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Il-Polonja

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Il-Kroazja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti

Folji

14-il kapsula iebsa gastroreżistenti

14x1 kapsula iebsa gastroreżistenti

Fliexken

100 kapsula iebsa gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Ibla' l-kapsula shiha. Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX

UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1702/001 14-il kapsula
EU/1/22/1702/002 14x1 kapsula
EU/1/22/1702/003 100 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dimethyl fumarate Teva 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

14-il kapsula iebsa gastroreżistenti (biss pakkett b'kalendarju)

Filghodu

Filghaxija

T

TL

E

H

G

S

H

Ix-xemx bhala simbolu

Il-qamar bhala simbolu

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti

100 kapsula iebsa gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Ibla' l-kapsula shiħa. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1702/003 100 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti

Folji

56 kapsula iebsa gastroreżistenti

56x1 kapsula iebsa gastroreżistenti

196 kapsula iebsa gastroreżistenti

Fliexken

100 kapsula iebsa gastroreżistenti

168 kapsula iebsa gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Ibla' l-kapsula shiha. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1702/004 56 kapsula
EU/1/22/1702/005 56 x 1 kapsula
EU/1/22/1702/006 168 kapsula
EU/1/22/1702/007 196 kapsula
EU/1/22/1702/008 100 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dimethyl fumarate Teva 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

56 kapsula iebsa gastroreżistenti (biss pakkett b'kalendarju)

Filghodu

Filghaxija

T

TL

E

H

G

S

H

Ix-xemx bhala simbolu

Il-qamar bhala simbolu

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti

100 kapsula iebsa gastroreżistenti

168 kapsula iebsa gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Ibla' l-kapsula shiha. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TEVA GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1702/006 168 kapsula

EU/1/22/1702/008 100 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dimethyl fumarate Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dimethyl fumarate Teva
3. Kif għandek tiehu Dimethyl fumarate Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dimethyl fumarate Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dimethyl fumarate Teva u għalxiex jintuża

X'inhu Dimethyl fumarate Teva

Dimethyl fumarate Teva huwa medicina li fiha s-sustanza attiva **dimethyl fumarate**.

Għalxiex jintuża Dimethyl fumarate Teva

Dimethyl fumarate Teva jintuża għat-trattament ta' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti f'pazjenti b'età minn 13-il sena 'l fuq.

MS hi kundizzjoni fit-tul li taffettwa lis-sistema nervuża ċentrali (CNS), li tinkludi l-moħħ u s-sinla. MS li tirkadi u tbatti hi kkaratterizzata minn attakki ripetuti (rikaduti) tas-sintomi tas-sistema nervuża. Is-sintomi jvarja minn pazjent għal pazjent iżda tipikament jinkludu diffikultajiet biex timxi, tħossok żbilanċjat u diffikultajiet fil-vista (eż. vista mċajpra jew doppja). Dawn is-sintomi jista' jgħibu kompletament meta r-rikaduta tgħaddi, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

Kif jaħdem Dimethyl fumarate Teva

Dimethyl fumarate Teva jidher li jaħdem billi jwaqqaf is-sistema tad-difiża tal-ġisem mill tagħmel ħsara lill-moħħok u lis-sinla. Dan jista' wkoll jgħin biex jittardja l-aggravament futur tal-MS tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dimethyl fumarate Teva

Tihux Dimethyl fumarate Teva

- **jekk inti allergiku għal dimethyl fumarate** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **Jekk ikun hemm suspett li inti tbati minn xi infezzjoni rari fil-moħħ imsejha lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) jew jekk għet ikkonfermata l-PML.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Dimethyl fumarate Teva jista' jaffettwa l-**ghadd taç-ċelluli tad-demmm bojod, il-kliewi u l-fwied** tiegħek. Qabel tibda Dimethyl fumarate Teva, it-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demmm biex jgħodd in-numru ta' ċelluli bojod tad- demmm tiegħek u se jiċċekkja li l-kliewi u fwied jkunu qed jaħdmu kif suppost. It-tabib tiegħek se jittestjak għal dawn l-affarijiet perjodikament matul it-trattament. Jekk in-numru tiegħek ta' ċelluli tad-demmm bojod jonqos matul it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra miżuri analitiċi addizzjonali jew iwaqqaf it-trattament.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Dimethyl fumarate Teva jekk għandek:

- mard sever tal-**kliewi**
- mard sever tal-**fwied**
- marda tal-**istonku** jew **l-imsaren**
- **infezzjoni** serja (bħal pneumonja)

Herpes zoster (hruq ta' Sant' Antnin) tista' sseħħ bit-trattament ta' Dimethyl fumarate Teva. F'xi kazijiet, sehħew komplikazzjonijiet serji. **Għandek tinforma lit-tabib tiegħek** immedjatament jekk tissuspetta li għandek kwalunkwe sintomu tal-hruq ta' Sant' Antin.

Jekk temmen li l-MS tiegħek sejra għall-agħar (eż. dgħufija jew bidliet fil-vista) jew jekk tinnota xi sintomi godda, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għax dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' infezzjoni rari tal-mohħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Il-PML hi kundizzjoni serja li tista' twassal f' diżabbiltà severa jew mewt.

Disturb tal-kliewi rari iżda serju (Sindrome ta' Fanconi) gie rrapportat għal mediċina li fiha dimethyl fumarate, flimkien ma' fumaric acid esters oħra, li tintuża biex tittratta l-psorjasi (marda tal-gilda). Jekk qed tinnota li qed tagħmel iktar awrina, thossok aktar bil-għatx u tixrob aktar min-normal, il-muskoli tiegħek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliċiment għandek l-uġiġħ, kellem lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr biex dan jiġi investigat b' mod ulterjuri.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal. Dimethyl fumarate Teva jista' jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom 13-il sena u aktar. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar tfal ta' inqas minn 10 snin.

Mediċini oħra u Dimethyl fumarate Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, b' mod partikulari:

- mediċini li fihom **fumaric acid esters** (fumarates) użati għat-trattament ta' psorjasi
- **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tal-ġisem** li jinkludu **mediċini oħrajn li jintużaw għat-trattament ta' MS**, bħal fingolimod, natalizumab, teriflunomide, alemtuzumab, ocrelizumab jew cladribine jew mitoxantrone jew xi kuri kontra l-**kanċer** li jintużaw b' mod komuni (rituximab jew mitoxantrone).
- **mediċini li jaffettwaw il-kliewi li jinkludu xi antibijotiċi** (jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet), "**pilloli tal-pipi**" (diuretiki), **ċerti tipi ta' pilloli kontra l-uġiġħ** (bħal ibuprofen u mediċini simili oħrajn kontra l-infjammazzjonijiet u mediċini li jinxtrow mingħajr riċetta tat-tabib) u mediċini li fihom il-**lithium**
- Li tieħu Dimethyl fumarate Teva ma' ċerti tipi ta' tilqim (tilqim ħaj) jista' jikkawża li tiżviluppalek infezzjoni u, għalhekk, għandu jiġi evitat. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandhomx jingħataw tipi oħra ta' tilqim (tilqim mhux ħaj).

Dimethyl fumarate Teva ma' alkohol

Il-konsum ta' iktar minn kwantità żgħira (iktar minn 50 ml) ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% alkoħol skont il-volum, eż. spirti) għandu jiġi evitat fi żmien siegħa minn meta jittiehed Dimethyl fumarate Teva, għax l-alkoħol jista' jinteraġixxi ma' din il-medicina. Dan jista' jikkawża infjammazzjoni tal-istonku (*gastrite*), speċjalment f' nies li diġà huma suxxettibbli għal gastrite.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tqala

M'għandekx tuża Dimethyl fumarate Teva jekk inti tqila ħlief jekk tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Treddigh

Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Dimethyl fumarate Teva tgħaddix fil-ħalib tas-sider. Dimethyl fumarate Teva m'għandux jintuża waqt it-treddigh. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh, jew tieqaf tuża Dimethyl fumarate Teva. Dan jinvolvi li tibbilanċja l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-effett ta' Dimethyl fumarate Teva fuq il-ħila biex issuq jew tuża l-magni mhuwiex magħruf. Dimethyl fumarate Teva mhuwiex mistenni jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq u tuża magni.

Dimethyl fumarate Teva fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull kapsula iebes gastroreżistenti, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Dimethyl fumarate Teva

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża tal-bidu

120 mg darbtejn kuljum.

Ħu din id-doża tal-bidu għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad hu d-doża regolari.

Doża regolari

240 mg darbtejn kuljum.

Dimethyl fumarate Teva huwa għal użu orali

Ibla' kull kapsula shiha, ma' ftit ilma. Taqsamx, tfarrakx, thollx, issofx u tomgħodx il-kapsula għax dan jista' jżid xi effetti sekondarji.

Hu Dimethyl fumarate Teva mal-ikel – dan jista' jgħin biex inaqqs xi wħud mill-effetti sekondarji komuni ħafna (elenkati f' sezzjoni 4)

Jekk tiehu Dimethyl fumarate Teva aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt iżżejjed kapsuli, **kellem lit-tabib tiegħek immedjatement**. Jista' jkollok effetti sekondarji bħal dawk deskritti hawn taħt f'sezzjoni 4.

Jekk tinsa tiehu Dimethyl fumarate Teva

Jekk tinsa tiehu jew taqbeż doża, **m'għandekx tiehu doża doppja**.

Tista' tiehu d-doża li tkun insejt tiehu jekk thalli mill-inqas 4 sigħat bejn id-doži. Inkella stenna sad-doża ppjanata li jkun imiss.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Dimethyl fumarate Teva jista' jbaxxi l-għadd ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod). Li jkollok għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod għal perjodu twil ta' żmien jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni tiegħek, li jinkludi r-riskju ta' infezzjoni rari fil-mohħ li tissejjah lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML). PML tista' twassal f' diżabbiltà severa jew mewt. PML seħhet wara sena sa 5 snin ta' trattament u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod fid-demmm tiegħek matul it-trattament tiegħek, u inti għandek toqgħod attent għal kwalunkwe sintomi potenzjali ta' PML kif deskritt hawn taħt. Ir-riskju ta' PML jista' jkun oghla jekk fil-passat ħadt medicina li tikkawża l-indeboliment tal-funzjonalità tas-sistema immuni ta' gismek.

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija ġdida jew aggravament tad-dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem; guffaġni; tibdil fil-vista, fil-ħsieb, jew memorja; jew konfużjoni jew tibdil fil-personalità, jew problemi biex titkellem jew tikkomunika li jdumu għal aktar minn ftit jiem. Għalhekk, jekk temmen li l-MS tiegħek tkun sejra għall-agħar jew jekk tinnota kwalunkwe sintomu ġdid waqt li tkun qed tiehu t-trattament b' Dimethyl fumarate Teva, hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun. Barra minn hekk, kellem lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil min jiehu ħsiebek biex tgħarrafhomm dwar it-trattament tiegħek. Jista' jkun li tiżviluppa sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

→ **Ċempel lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi**

Reazzjonijiet allergiċi severi

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi ma tistax tiġi stmata mill-informazzjoni disponibbli (mhux magħrufa).

Li wiċċek jew ġismek isiru ħomor (*fwawar*) hu effett sekondarju komuni ħafna. Madankollu, jekk ikollok il-fwawar akkumpanjati minn raxx aħmar jew urtikarja **u** jkollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi:

- nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq jew fl-ilsien (*anġjoediema*)
- tharħir, diffikultà biex tiehu n-nifs jew qtugh ta' nifs (*dispnea, ipossija*)
- sturdament u li tintilef minn sensik (*pressjoni baxxa*)

allura dan jista' jirrappreżenta reazzjoni allergika severa (*anafilassi*)

→ **Għandek tiegħaf tiegħu Dimethyl fumarate Teva u ċċempel lil tabib immedjatament**

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10:

- wiċċek isir aħmar jew ġismek thossu shun, jahraq, jahraq hafna jew bil-ħakk (fwawar)
- ippurgar artab (dijarea)
- thossok imdardar (nawseja)
- uġiġh fl-istonku jew bughawwieġ jew fl-istonku

→ **Li tiegħu l-mediċina tiegħek mal-ikel** jista' biex inaqqas l-effetti sekondarji msemmija hawn fuq

Sustanzi msejħa ketoni, li huma magħmula b' mod naturali fil-ġisem, jidhru b' mod komuni hafna fit-testijiet tal-awrina meta tkun tiegħu Dimethyl fumarate Teva.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar kif timmaniġġja dawn effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża. Tnaqqax id-doża hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10:

- infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren (gastroenterite)
- tirremetti (taqla')
- indigestjoni (dispepsja)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- disturbu gastrointestinali
- sensazzjoni ta' ħruq
- fwawar jaharqu, thoss is-shana
- ġilda bil-ħakk (pruritus)
- raxx
- tbajja' roża jew ħomor fuq il-ġilda (eritema)
- telf ta' xagħar (alopecja)

Effetti sekondarji li jistgħu jidhru fit-testijiet tiegħek tad-demem jew tal-awrina

- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (limfopenija, lewkopenija) fid-demem. Tnaqqis fin-numru ċelluli tad-demem bojod jista' jfisser li ġismek ikun inqas kapaċi biex jiġġieled kontra xi infezzjoni. Jekk ikollok infezzjoni serja (bħal pnemonja), kellem lit-tabib tiegħek immedjatament
- proteini (albumina) fl-awrina
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied (ALT, AST) fid-demem

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 100:

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- tnaqqis fil-pjastrini tad-demem

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- infjammazzjoni tal-fwied u ż-żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ALT jew AST flimkien mal-bilirubina)
- herpes zoster (ħruq ta' Sant' Antnin) b' sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk jew uġiġħ fil-ġilda, tipikament fuq naħa waħda tan-naħa ta' fuq tal-ġisem jew tal-wiċċ, u sintomi oħrajn, bħal deni u dgħufija fl-istadji bikrin tal-infezzjoni, segwiti minn tmewwit, ħakk jew irqajja' ħomor b' uġiġħ sever
- flissjoni (rinorrea)

Tfal (minn 13-il sena 'l fuq) u adoloxxenti

L-effetti sekondarji elenkati hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal u l-adoloxxenti.

Xi effetti sekondarji kienu rrapportati b' mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adoloxxenti milli fl-adulti, eż. uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku, tħossok imdardar (*rimettar*), uġiġħ fil-grizmejn, sogħla, u ċikli mestruwali bl-uġiġħ.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dimethyl fumarate Teva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja, l-flixxkun u l-kartuna wara "EXP".

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dimethyl fumarate Teva

Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate.

Dimethyl fumarate Teva 120 mg: Kull kapsula fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

Dimethyl fumarate Teva 240 mg: Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma cellulose, microcrystalline; croscarmellose sodium, talc, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, triethyl citrate, methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer, methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer dispersion, propylene glycol, gelatin, titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133), shellac, potassium hydroxide u iron oxide iswed (E172).

Kif jidher Dimethyl fumarate Teva u l-kontenut tal-pakkett

Dimethyl fumarate Teva 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti għandhom il-parti prinċipali tal-kapsula ta' lewn abjad opak u għatu blu opak, bil-marki 'D120' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-parti prinċipali tal-kapsula u huma disponibbli f' pakketti tal-folja li fihom 14 u 14x1 kapsula u fi fliexken li fihom 100 kapsula.

Dimethyl fumarate Teva 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti għandhom il-parti prinċipali tal-kapsula ta' lewn blu opak u għatu blu opak, bil-marki 'D240' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-parti prinċipali tal-kapsula u huma disponibbli f' pakketti tal-folja li fihom 56, 56x1 u 196 kapsula u fi fliexken li fihom 100 u 168 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

Manifattur

Balkanpharma - Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shose Str.
2600 Dupnitsa
Il-Bulgarija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Il-Polonja

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Il-Kroazja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>