

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vumerity 231 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 231 mg ta' diroximel fumarate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastroreżistenti

Kapsula bajda, daqs 0 (tul ta' madwar 18 mm), stampata b' 'DRF 231 mg' b'linka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vumerity huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom sklerożi multipla li tirkadi u tbatti (ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni importanti dwar il-popolazzjonijiet li għalihom l-effikaċja għet determinata).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu hija ta' 231 mg darbtejn kuljum. Wara 7 ijiem, id-doża għandha tiżdied għad-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 462 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis temporanju fid-doża għal 231 mg darbtejn kuljum jista' jnaqqas l-okkorrenza ta' fwawar u reazzjonijiet avversi gastrointestinali. Fi żmien xahar, id-doża rakkomandata ta' 462 mg darbtejn kuljum għandha titkompla.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Abbażi ta' *data* minn studju mhux ikkontrollat, il-profil tas-sigurtà ta' diroximel fumarate f'pazjenti b'età ta' ≥ 55 sena jidher li huwa komparabbli ma' pazjenti b'età ta' < 55 sena. Studji kliniċi b'diroximel fumarate kellhom esponiment limitat għal pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar u ma inkludewx numri suffiċjenti ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar biex jiġi determinat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar (ara sezzjoni 5.2). Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tas-sustanza attiva, m'hemm l-ebda raġuni teoretika għal kwalunkwe ħtieġa ta' aġġustamenti tad-doża fl-anzjani.

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà fit-tul ta' diroximel fumarate ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Diroximel fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vumerity fit-tfal u l-adolessenti b'età minn 10 snin sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Vumerity fit-tfal ta' inqas minn 10 snin għall-indikazzjoni ta' sklerozi multipla li tirkadi u tbatti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Vumerity għandu jinbela' shiħ u intatt. Il-kapsuli m'għandhomx jiġu mfarrka jew jintmagħdu u l-kontenut m'għandux jiġi mxerred fuq l-ikel għax il-kisja enterika tal-kontenut tal-kapsula timpedixxi effetti irritanti fuq l-imsaren.

Vumerity jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Għal dawk il-pazjenti li jista' jkollhom fwawar jew reazzjonijiet avversi gastrointestinali, it-teħid mal-ikel jista' jtejjeb it-tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal esters oħra ta' fumaric acid (ara sezzjoni 4.5).

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Wara għoti orali diroximel fumarate u dimethyl fumarate jiġu mmetabolizzati għal monomethyl fumarate (ara sezzjoni 5.2). Ir-riskji assoċjati ma' diroximel fumarate huma mistennija li jkunu simili għal dawk irrappurtati għal dimethyl fumarate għalkemm mhux ir-riskji kollha mniżżla hawn taht ġew osservati b'mod speċifiku għal diroximel fumarate.

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) hija rakkomandata qabel il-bidu tat-trattament b'Vumerity, wara 3 u 6 xhur ta' trattament, kull 6 sa 12--il xahar wara dan il-perjodu, u kif indikat klinikament.

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, li tinkludi zieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*)) u zieda fil-livelli tal-bilirubina totali (≥ 2 x ULN) tista' tirriżulta mit-trattament b'dimethyl fumarate. Il-hin sal-bidu jista' jkun immedjat, wara diversi ġimgħat jew aktar. Il-fejqan tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara li t-trattament twaqqaf. L-

evalwazzjoni ta' aminotransferases fis-serum (eż. alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) u tal-livelli tal-bilirubina totali huma rakkomandati qabel il-bidu tat-trattament u matul it-trattament, kif indikat klinikament.

Pazjenti ttrattati b' diroximel fumarate jistgħu jiżviluppaw limfopenija (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma jinbada t-trattament, irid jitwettaq għadd sħiħ kurrenti tad-demmm, li jinkludi l-limfoċiti. Jekk jinstab li l-għadd tal-limfoċiti jkun taħt il-medda normali, evalwazzjoni bir-reqqa tal-kawżi possibbli għandha titlesta qabel il-bidu tat-trattament. Vumerity ma ġiex studjat f' pazjenti b' għadd baxx ta' limfoċiti li kien jeżisti minn qabel u għandu jkun hemm kawtela meta jiġu ttrattati dawn il-pazjent. It-trattament 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-demmm, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq kull 3 xhur.

Hija rakkomandata viġilanza aħjar minhabba riskju oġhla ta' Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) f' pazjenti b' limfopenija, kif ġej:

- It-trattament 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 sħiħ ta' limfoċiti $\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$ għal aktar minn 6 xhur, il-benefiċċju/riskju tat-trattament għandu jerga' jiġi evalwat.
- F' pazjenti b' għadd ta' limfoċiti li jkun taħt l-LLN, kif iddefinit 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).

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

Immaġni ta' reżonanza manjetika (MRI, *Magnetic resonance imaging*)

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

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*)

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

Sehhew każijiet ta' PML b' dimethyl fumarate u prodotti mediċinali oħrajn li fihom fumarates fl-isfond ta' limfopenija (għadd ta' limfoċiti taħt il-limitu l-baxx tan-normal [LLN, *lower limit of normal*]). Limfopenija moderata sa severa fit-tul tidher li żżid ir-riskju ta' PML b' dimethyl fumarate, madankollu, ir-riskju ma jistax jiġi eskluż f' pazjenti b' limfopenija hafifa.

Fatturi addizzjonali li jistgħu jikkontribwixxu għal riskju oġhla ta' PML fl-ambitu ta' limfopenija huma:

- it-tul ta' żmien tat-terapija b' Vumerity. Il-każijiet ta' PML sehhew bejn wiehed u iehor wara sena sa 5 snin ta' trattament b' dimethyl fumarate, 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
- terapija immunosoppressiva jew immunomodulatorja preċedenti (ara hawn taħt).

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

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuġġerixxi PML, Vumerity għandu jitwaqqaf u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi adattati, inkluż li tiġi determinata d-DNA ta' JCV fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF, *cerebrospinal fluid*) permezz ta' metodoloġija ta' *polymerase chain reaction* (PCR) kwantitattiva. Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma ħafna, javvanzaw fuq perjodu ta' jiem sa ġimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirgħajn/riglejn, disturbu fil-vista, u tibdil fil-mod ta' kif wieħed jahseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni, li jwasslu għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. It-tobba għandhom b'mod partikolari joqogħdu attenti għal sintomi li jistgħu jissuġġerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnotax. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw parir biex jgħarrfu lis-sieħeb jew sieħba tagħhom jew lil min jieħu hsiebhom dwar it-trattament li qed jieħdu, minħabba 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 jew b'Vumerity. 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, Vumerity għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Trattament fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' diroximel fumarate meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda. Il-kontribuzzjoni ta' terapija immunosoppressiva fil-passat għall-iżvilupp ta' PML hija 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 ma jkollhomx limfopenija.

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

Meta l-pazjenti jaqilbu minn terapija oħra li timmodifika l-marda għal Vumerity, il-*half-life* u l-mekkanizmu ta' azzjoni tat-terapija l-oħra għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv filwaqt li fl-istess ħin jitnaqqas ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid ta' MS. Għadd shiħ tad-demmi huwa rakkomandat qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari matul it-trattament (ara Testijiet tal-laboratorju/demm hawn fuq).

Indeboliment sever tal-kliewi

Is-sigurtà fit-tul ta' diroximel fumarate ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Għalhekk, hija meħtieġa kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment sever tal-fwied

Diroximel fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, hija meħtieġa kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Mard gastrointestinali sever attiv

Diroximel fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever attiv. Għalhekk, hija meħtieġa kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament f'dawn il-pazjenti.

Fwawar

Fil-provi kliniċi piviali ta' dimethyl fumarate, 3 pazjenti minn total ta' 2,560 pazjent ittrattati b'dimethyl fumarate kellhom sintomi ta' fwawar serji li probabbli kienu sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattojdi. Dawn ir-reazzjonijiet avversi 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 ta' fwawar severi b'Vumerity (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 4.8).

Data minn studji fuq voluntiera f'saħħithom tissuġġerixxi 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'żewġ studji fuq voluntiera f'saħħithom, l-okkorrenza u s-severità ta' fwawar matul il-perjodu tad-dożagġ tnaqqset.

Reazzjonijiet anafilattiċi

Każijiet ta' anafilassi/reazzjoni anafilattojde ġew irrappurtati wara l-ġhoti ta' dimethyl fumarate fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, pressjoni baxxa, angjoedima, raxx jew urtikarja. Il-mekkaniżmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhuwiex magħruf. 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 jiehdu Vumerity u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. It-trattament m'għandux jerġa' jinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi III ikkontrollati bi placebo b'dimethyl fumarate, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate jew placebo, rispettivament.

Diroximel fumarate jeżerċita proprjetajiet immunomodulatorji (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Vumerity għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapurtaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Pazjenti b'infezzjonijiet serji m'għandhomx jibdeu it-trattament qabel l-infezzjoni(jiet) tfieq/ifiequ.

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

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Sehħew każijiet ta' herpes zoster b'diroximel fumarate u dimethyl fumarate. Il-maġġoranza tal-każijiet b'dimethyl fumarate ma kinux serji, madankollu, ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, meningoenċefalite kkawżata minn herpes zoster u meningomijelite kkawżata minn herpes zoster. Dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu

mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster speċjalment meta tiġi rrapportata limfoċitopenija fl-istess hin. Jekk isseħħ herpes zoster, għandu jinghata t-ttrattament xieraq għal herpes zoster. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-ttrattament f'pazjenti b'infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tfieq (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-ttrattament

It-ttrattament għandu jinbada b'mod gradwali biex titnaqqas 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' esters oħra ta' fumaric acid. Dijanjosi bikrija tas-sindrome ta' Fanconi u t-twaqqif tat-ttrattament b'Vumerity huma importanti sabiex jiġi evitat il-bidu ta' indeboliment tal-kliewi u l-osteomalacċja, minhabba li s-sindrome normalment ikun reversibbli. L-aktar sinjali importanti huma proteinurja, glukosurja (b'livelli normali ta' zokkor fid-demm), iperaminoacidurja u fosfaturija (possibbilment flimkien ma' ipofosfatemija). Il-progressjoni tista' tinvolvi sintomi bħal poliurja, polidipsija u dgħufija fil-muskoli prossimali. F'każijiet rari jistgħu jseħħu 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' kreatinina jew rata baxxa ta' filtrazzjoni glomerulari. F'każ ta' sintomi mhux ċari, is-sindrome ta' Fanconi għandu jiġi kkunsidrat u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

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

Matul it-ttrattament, l-użu fl-istess hin ta' esters oħra ta' fumaric acid (topiċi jew sistemici) għandu jiġi evitat.

Vumerity m'għandux jinghata flimkien ma' dimethyl fumarate.

Riskji potenzjali ta' interazzjoni ma' ġewx identifikati minn studji *in vitro* u/jew *in vivo* dwar inibizzjoni ta' trasportaturi, minn studji *in vitro* dwar inibizzjoni ta' CYP u studji ta' induzzjoni, jew studji dwar it-twaħħil mal-proteini ta' diroximel fumarate u l-metaboliti maġġuri tiegħu, il-metabolit attiv monomethyl fumarate (MMF) u l-metabolit inattiv 2-hydroxyethyl succinimide (HES).

Għalkemm ma' ġewx studjati b'diroximel fumarate, studji *in vitro* dwar induzzjoni ta' CYP ma' wrewx interazzjoni bejn dimethyl fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju *in vivo*, l-għoti ta' dimethyl fumarate flimkien ma' kontraċettivi orali kombinat (norgestimate u ethinyl estradiol) ma' kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettivi orali. Ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom proggestogens oħrajn, madankollu, effett ta' diroximel fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhux mistenni.

Diroximel 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 MS, it-ttrattament ta' rikaduti b'kors qasir ta' kortikosteroidi ġol-vini fl-istess hin ma' ġiex assoċjat ma' zieda 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'Vumerity. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*), 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), kellhom rispons immuni komparabbli (definit bħala zieda ta' \geq darbtejn aktar mit-titru ta' qabel it-tilqima sat-titru wara t-tilqima) għat-tossojd tat-tetnu (recall antigen) u għal tilqima konjugata tal-polysaccharide C meningokokkali (neoantigen), filwaqt li r-rispons immuni għal serotipi differenti ta' tilqima tal-polysaccharide pneumokokkali ta' 23 valent mhux konjugata (antigen indipendenti miċ-ċelluli T) varja fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Rispons immuni pożittiv definit bħala zieda ta'

≥ 4 darbiet fit-titru tal-antikorpi għat-tliet tilqimiet, inkiseb minn inqas pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Differenzi numeriċi żgħar fir-rispons għat-tossojd tat-tetnu u l-polysaccharide pneumokokkali serotip 3 ġew osservati favur non-pegylated interferon.

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

Evidenza minn studji fuq voluntiera f'saħħithom tissuggerixxi li hu probabbli li l-fwawar assoċjati ma' dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. F'żewġ studji b'dimethyl fumarate fuq voluntiera f'saħħithom, l-għoti ta' 325 mg (jew ekwivalenti) ta' acetylsalicylic acid mhux b'kisja enterika, 30 minuta qabel dimethyl fumarate, b'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-għoti flimkien ma' Vumerity f'pazjenti b'MS li tirkadi u tbatti. L-użu fit-tul (> 4 ġimgħat) u kontinwu ta' acetylsalicylic acid ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Terapija fl-istess hin bi prodotti mediċinali nefrotossiċi (bħal aminoglycosides, diuretici, mediċini antinfjammatorji mhux steroidi jew lithium) tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi tal-kliewi (eż. proteinurja ara sezzjoni 4.8) f'pazjenti li jkunu qed jieħdu Vumerity (ara sezzjoni 4.4).

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' diroximel fumarate f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Vumerity mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi adattati (ara sezzjoni 4.5). Vumerity għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk diroximel fumarate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Vumerity, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' Vumerity fuq il-fertilità tal-bniedem. *Data* minn studji f'animali b'diroximel fumarate ma wriet l-ebda indeboliment fil-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vumerity m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Wara għoti orali, diroximel fumarate u dimethyl fumarate jiġu mmetabolizzati malajr għal monomethyl fumarate qabel ma jilhqqu ċ-ċirkolazzjoni sistemika, ir-reazzjonijiet avversi huma simili ladarba jiġu mmetabolizzati.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni għal dimethyl fumarate kienu fwawar (35%) u avvenimenti gastrointestinali (jiġifieri dijarea 14%, dardir 12%, uġiġh addominali 10% u wġiġh addominali fin-naħa ta' fuq 10%). L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li wasslu għal twaqqif f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kienu fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo minn żewġ provi kliniċi piviali ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma pprezentati fit-Tabella 1.

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bħala termini ppreferuti tal-MedDRA taht il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*) tal-MedDRA. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi t'hawn taht 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 ($< 1/10,000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Gastroenterite	Komuni
	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i>) ¹	Mhux magħrufa
	Herpes zoster ¹	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija ^{1,2}	Komuni
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboċitopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
	Anafilassi	Mhux magħrufa
	Qtuġh ta' nifs	Mhux magħrufa
	Ipossija	Mhux magħrufa
	Pressjoni baxxa	Mhux magħrufa
	Anġjoedema	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' hruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar ¹	Komuni ħafna
	Fwawar ta' sħana	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinoreja	Mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni ħafna
	Uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq	Komuni ħafna
	Uġiġh addominali	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturb gastrointestinali	Komuni

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda ta' aspartate aminotransferase ¹	Komuni
	Żieda ta' alanine aminotransferase ¹	Komuni
	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Komuni
	Raxx	Komuni
	Eritema	Komuni
	Alopeċja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Thoss is-sħana	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni ħafna
	Albumina preżenti fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demem	Komuni

¹ Ara 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula' għal aktar informazzjoni

² Limfopenija ġiet irrappurtata bil-frekwenza "komuni ħafna" fi studju ta' fażi 3, *open-label* u mhux ikkontrollat b' diroximel fumarate

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

Fi studji ta' dimethyl fumarate kkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' fwawar (34% kontra 5%) u fwawar ta' shana (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' placebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti bħala fwawar jew fwawar ta' shana, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. shana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta' ħruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdeu kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħhu b'mod intermittenti matul it-trattament kollu 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, ġiet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Fwawar u reazzjonijiet avversi relatati ma' fwawar irrappurtati fl-istudju kliniku b' diroximel fumarate u dimethyl fumarate huma ppreżentati fis-sezzjoni 5.1.

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 mqabbel mal-placebo, rispettivament. Avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdeu kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħhu b'mod intermittenti matul it-trattament b'dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erbġha 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 4.4).

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali rrappurtati fl-istudju kliniku b'diroximel fumarate u dimethyl fumarate huma pprezentati fis-sezzjoni 5.1.

Funzjoni tal-fwied

Abbaži ta' *data* minn studji b'dimethyl fumarate kkontrollati bi placebo, il-maġġoranza tal-pazjenti b'żidiet kellhom transaminases tal-fwied li kienu < 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*). Iż-żieda fl-inkidenza ta' żidiet fit-transaminases tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbel mal-placebo ġiet osservata primarjament matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament. Żidiet ta' alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase ta' ≥ 3 x 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 minhabba transaminases tal-fwied għolja kien ta' < 1% u kien simili f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate jew placebo. Żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 x ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > 2 x ULN li jindikaw ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina ma kinux osservati matul l-istudji kkontrollati bi placebo, iżda ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq wara l-għoti ta' dimethyl fumarate, li fiequ meta twaqqaf it-trattament.

Limfopenija

Fil-prova ta' fażi 3 b'diroximel fumarate, open-label u mhux ikkontrollata, it-trattament twaqqaf f'pazjenti b'għadd ta' limfoċiti kkonfermat ta' < $0.5 \times 10^9/L$ li dam jippersisti għal ≥ 4 ġimgħat.

Fl-istudji kkontrollati bi placebo għal dimethyl fumarate, 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-għadd ta' limfoċiti naqset matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. Bħala medja, l-għadd ta' limfoċiti naqas b'madwar 30% tal-valur fil-linja bażi. Il-medja u l-medjan tal-għadd ta' limfoċiti baqgħu fil-limiti normali. Għadd ta' limfoċiti ta' < $0.5 \times 10^9/L$ ġie osservat f'< 1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo u f'6% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate. Għadd ta' limfoċiti ta' < $0.2 \times 10^9/L$ ġie osservat f'pazjent wiehed ittrattat b'dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ittrattat bi placebo.

Fi studji kliniċi (kemm ikkontrollati kif ukoll mhux ikkontrollati), 41% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bħala < $0.91 \times 10^9/L$). Ġiet osservata limfopenija hafifa (għadd ta' $\geq 0.8 \times 10^9/L$ sa < $0.91 \times 10^9/L$) fi 28% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija moderata (għadd ta' $\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa < $0.8 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur f'10% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija severa (għadd ta' < $0.5 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-għadd ta' limfoċiti baqa' ta' < $0.5 \times 10^9/L$ b'terapija kontinwa.

Barra minn hekk, fi studju prospettiv u mhux ikkontrollat ta' wara t-tqeghid fis-suq, f'ġimgħa 48 tat-trattament b'dimethyl fumarate (n=185) iċ-ċelluli T CD4+ naqsu b'mod moderat (għadd ta' $\geq 0.2 \times 10^9/L$ 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' limfoċiti taht il-limitu t'isfel tan-normal (LLN, *lower limit of normal*) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-għadd ta' limfoċiti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

Infezzjonijiet, inkluzi PML u infezzjonijiet opportunistiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet b'JCV li jikkawża PML b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4). PML tista' tkun fatali jew tirriżulta f'diżabbiltà 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' limfoċiti l-aktar ta' < $0.5 \times 10^9/L$ għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambjent ta' wara t-

tqeghid fis-suq, PML sehhet ukoll fil-prezenza ta' limfopenija moderata u hafifa ($>0.5 \times 10^9/L$ sa $<LLN$, kif definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali).

F'diversi kazijiet ta' PML fejn gew determinati l-kategoriji ta' ċelluli T meta saret id-dijanjosji tal-PML, l-għadd ta' ċelluli T CD8+ instab li kien naqas għal $<0.1 \times 10^9/L$, filwaqt li t-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli T CD4+ kien iwarja (b'firxa 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 u l-istess b'diroximel fumarate, madankollu, PML sehhet ukoll f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate b'limfopenija hafifa. Barra minn hekk, il-maġġoranza tal-kazijiet ta' PML fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq sehnew f'pazjenti li kellhom >50 sena.

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster bl-użu ta' dimethyl fumarate. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul, li fih 1,736 pazjent b'MS kienu ttrattati b'dimethyl fumarate, 5% esperjenzaw avveniment wiehed jew aktar ta' herpes zoster, li l-maġġoranza tagħhom kienu hfief sa moderati fis-severità. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti, inklużi dawk li esperjenzaw infezzjoni serja ta' herpes zoster, kellhom għadd ta' limfoċiti oġhla mil-limitu t'isfel tan-normal. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom għadd ta' limfoċiti taht il-LLN fl-istess hin, il-limfopenija kienet ikklassifikata bhala moderata jew severa. Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' infezzjoni ta' herpes zoster ma kinux serji u fiequ bit-trattament. Hemm *data* limitata disponibbli dwar għadd ta' limfoċiti assolut (ALC, *absolute lymphocyte count*) f'pazjenti b'infezzjoni ta' herpes zoster fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq. Izda, meta gew irrappurtati, il-biċċa l-kbira tal-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-rizultati tat-testijiet tal-laboratorju

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

Il-livelli ta' 1,25-dihydroxyvitamin D naqsu f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbel mal-placebo (medjan ta' tnaqqis perċentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 25% kontra 15%, rispettivament) u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde (PTH, *parathyroid hormone*) żdiedu f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbel 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-għadd ta' eosinofili ġiet osservata matul l-ewwel xahrejn ta' terapija b'dimethyl fumarate.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Vumerity f'pazjenti pedjatriċi għadha ma ġietx determinata s'issa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-kazijiet irrappurtati ta' doża eċċessiva, is-sintomi deskritti kienu konsistenti mal-profil ta' reazzjonijiet avversi magħrufa tal-prodott. M'hemm l-ebda interventi terapewtiċi magħrufa biex itejbu

l-eliminazzjoni ta' diroximel fumarate, u lanqas m'hemm antidotu magħruf. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li jinbeda trattament sintomatiku ta' appoġġ, kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti oħra. Kodiċi ATC: L04AX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu li permezz tiegħu diroximel fumarate jeżerċita l-effetti terapewtiċi f'MS mhuwiex mifhum b'mod sħiħ. Diroximel fumarate jaġixxi permezz tal-metabolit attiv maġġuri, monomethyl fumarate. Studji ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li r-risponsi farmakodinamiċi ta' monomethyl fumarate jidher li jiġu medjati, mill-inqas b'mod parzjali, permezz tal-attivazzjoni tal-passaġġ traskrizzjonali tal-fattur Nukleari (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Intwera li dimethyl fumarate iżid l-attività tal-ġeni antiossidanti dipendenti fuq Nrf2 fil-pazjenti.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq is-Sistema Immuni

Fi studji kliniċi, dimethyl fumarate wera proprjetajiet kontra l-infjammazzjoni u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (il-metabolit attiv ta' diroximel fumarate u dimethyl fumarate) inaqqsu b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immuni u l-ħruġ sussegwenti ta' cytokines proinfjammatorji b'risposta għal stimuli infjammatorji u barra minn hekk jaffettwaw il-fenotipi tal-limfoċiti permezz ta' tnaqqis fir-rispons ta' profili ta' cytokine proinfjammatorji (T_H1, T_H17), u għandhom tendenza lejn il-produzzjoni kontra l-infjammazzjoni (T_H2). Fi studji ta' fażi 3 f'pazjenti b'MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), wara t-trattament b'dimethyl fumarate, l-għadd ta' limfoċiti medju naqas bħala medja b'madwar 30% mill-valur fil-linja bażi 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 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'Gimġha 12 u Gimġha 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma ppreżentati f'Tabella 2, Tabella 3, u Tabella 4 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)

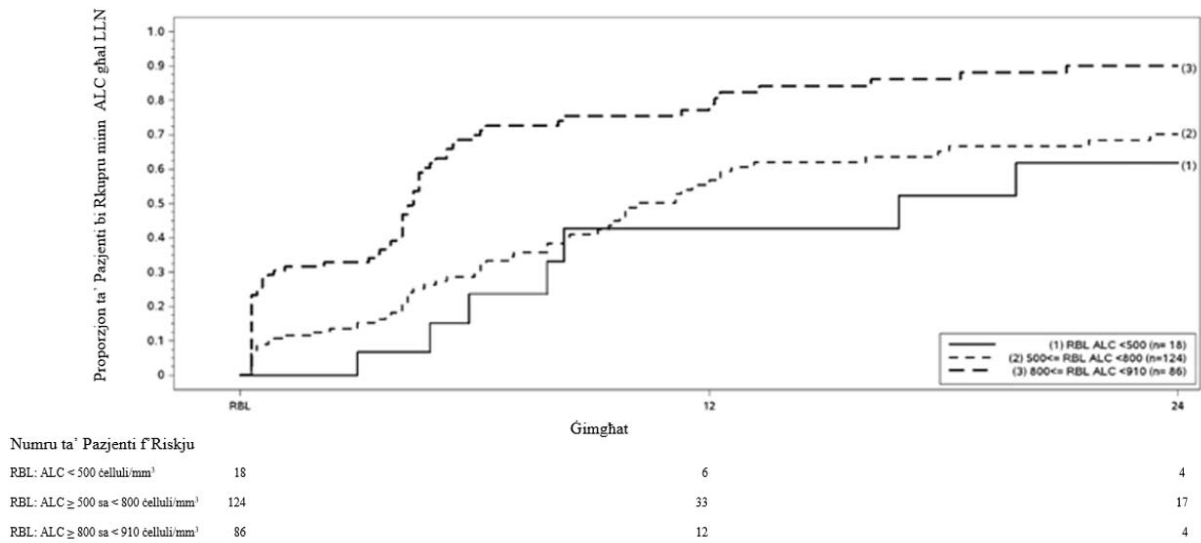


Tabella 2: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija hafifa fil-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija hafifa ^a li huma f'riskju	Linja bażi 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 ≥ 800 ċelluli/mm³ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

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

Numru ta' pazjenti b'limfopenija moderata ^a li huma f'riskju	Linja bażi 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 ≥ 500 ċelluli/mm³ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Tabella 4: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija severa fil-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija severa ^a li huma f'riskju	Linja bażi 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

Wara l-għoti orali diroximel fumarate u dimethyl fumarate jiġu mmetabolizzati malajr minn esterases għall-istess metabolit attiv, monomethyl fumarate, qabel ma jilħqu ċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-komparabilità PK ta' diroximel fumarate ma' dimethyl fumarate ntweriet permezz tal-analiżi tal-esponent għal monomethyl fumarate (ara sezzjoni 5.2), għalhekk il-profilu tal-effikaċja huma mistennija li jkunu simili.

Studji kliniċi b' dimethyl fumarate

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) ta' pazjenti b'RRMS. Pazjenti b' forom progressivi ta' MS ma kinux inkluzi f' dawn l-istudji.

L-effikaċja (ara t-tabella hawn taht) 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 rikaduta waħda matul is-sena qabel ma ntgħażlu b' mod każwali, jew fis-6 ġimgħat qabel ma ntgħażlu b' mod każwali kellhom Immaġni bir-Rizonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb gadolinium (Gd+). L-istudju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta' referenza rater-blinded (jiġifieri t-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 bażi: età ta' 39 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 7.0 snin, punteġġ EDSS ta' 2.0. Flimkien ma' dan, 16% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 28% kellhom ≥ 2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 42% kienu rċivew trattamenti approvati oħrajn għal MS fil-passat. Fil-koorti tal-MRI, 36% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ 1.4).

F' CONFIRM, il-pazjenti kellhom il-medjan li ġej tal-karatteristiċi fil-linja bażi: 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 ≥ 2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 30% kienu rċivew trattamenti approvati oħrajn kontra MS fil-passat. Fil-koorti tal-MRI, 45% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ ta' 2.4).

Meta mqabbla mal-placebo, il-pazjenti ttrattati b' dimethyl fumarate 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 (ARR, *annualised relapse rate*) 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).

	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 ta' rikaduta annwalizzata	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95%)		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 (CI ta' 95%)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporzjon bi progressjoni tad-diżabilità kkonfermata ta' 12-il ġimgħa	0.271	0.164**	0.169	0.128 [#]	0.156 [#]
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)

	DEFINE		CONFIRM		
	Plaċebo	dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Glatiramer acetate
Proporzjon bi progressjoni tad-diżabilità kkonfermata ta' 24 ġimgħa	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		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 T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba 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 (CI ta' 95%)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Medja (medjan) tan-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 ta' probabilità (CI ta' 95%)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Medja (medjan) tan-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 (CI ta' 95%)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analiżi kollha tal-punti kliniċi aħharin kienu tat-tip intenzjoni-biex-titratta; ^bl-analiżi bl-MRI użat koorti ta' MRI

*Valur p < 0.05; **Valur p < 0.01; ***Valur p < 0.0001; #mhux statistikament sinifikanti

Studju ta' estensjoni miftuħ, mhux ikkontrollat u li dam 8 snin (ENDORSE) irregistra 1,736 pazjent b'RRMS eligibbli mill-istudji piviali (DEFINE u CONFIRM). L-għan primarju tal-istudju kien li jevalwa 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 b'mod kontinwu b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li kienu ġew ittrattati bi placebo fil-passat fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċievew trattament b'240 mg darbtejn kuljum fl-istudju ENDORSE. Il-pazjenti li rċievew trattament darbtejn kuljum b'mod kontinwu ġew ittrattati għal sa 12-il sena.

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

Fl-istudju ENDORSE, il-maġġoranza tal-pazjenti (> 75%) ma kellhomx progressjoni ta' diżabilità kkonfermata (imkejla bħala progressjoni ta' diżabilità sostnuta ta' 6 xhur). Ir-riżultati miġbura mit-tliet studji wrew li l-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom rati konsistenti u baxxi ta' progressjoni ta' diżabilità kkonfermata b'zieda żgħira fil-punteġġi EDSS medji f'ENDORSE. Il-valutazzjonijiet bl-

MRI (sas-sena 6, inklużi 752 pazjent li fil-passat kienu inklużi fi-koorti tal-MRI tal-istudji DEFINE u CONFIRM) urew li l-maġġoranza tal-pazjenti (madwar 90%) ma kellhom l-ebda leżjoni li ttejjeb Gd. Matul is-6 snin, in-numru medju aġġustat annwali ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba u leżjonijiet T1 ġodda baqa' baxx.

Effikazzja f'pazjenti b'attività qawwiya tal-marda:

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

- Pazjenti b'2 rikaduti jew aktar f'sena waħda, 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 rikaduta waħda fis-sena ta' qabel waqt li kienu qegħdin fuq it-terapija, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2 iperintensi f'MRI kranjali jew mill-inqas leżjoni waħda 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).

Studji kliniċi b'Vumerity

It-tollerabilità gastrointestinali ta' diroximel fumarate ġiet evalwata fi studju ta' fażi 3 li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'aktar minn ċentru wieħed (EVOLVE-MS-2) f'504 pazjenti adulti b'RRMS. L-istudju inkluda perjodu ta' trattament double-blind ta' 5 ġimgħat b'żewġ gruppi ta' trattament. Il-pazjenti kellhom perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħa u ntgħażlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu diroximel fumarate 462 mg darbtejn kuljum (n=253) jew dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum (n=251). Il-pazjenti kellhom il-medjan li ġej tal-karatteristiċi fil-linja bażi: età ta' 44 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 6.0 snin u punteġġ EDSS ta' 2.5.

F'dan l-istudju, ġew osservati reazzjonijiet avversi gastrointestinali globali f'34.8% tal-pazjenti ttrattati b'diroximel fumarate meta mqabbla ma' 49% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate. It-twaqqif tat-trattament kien ta' 1.6% u 6%, rispettivament, u d-differenzi f'dawn in-numri kienu kkawżati minn twaqqif għal raġunijiet ta' tollerabilità gastrointestinali (0.8% u 4.8%, rispettivament). Ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali li żviluppaw mat-trattament ta' $\geq 5\%$ għal diroximel fumarate jew dimethyl fumarate, rispettivament, kienu dijarea (15.4% kontra 22.3%), dardir (14.6% kontra 20.7%), uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq (6.7% kontra 15.5%), uġiġħ addominali (6.3% kontra 9.6%), uġiġħ addominali fin-naħa t'isfel (5.9% kontra 6.8%), rimettar (3.6% kontra 8.8%). Fwawar u fwawar ta' sħana kienu rrapportati fi 32.8% u 1.6% tal-pazjenti ttrattati b'diroximel fumarate u f'40.6% u 0.8% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate. Ma kien hemm l-ebda avveniment serju ta' fwawar jew twaqqif tat-trattament minhabba fwawar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikazzja ta' Vumerity f'pazjenti pedjatriċi ma ġiex determinata.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Vumerity f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' MS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Diroximel fumarate mogħti mill-halq jgħaddi minn idrolisi presistemika mgħaġġla minn esterases u jinbidel primarjament għall-metabolit attiv, monomethyl fumarate, u l-metabolit inattiv maġġuri HES. Diroximel fumarate ma jistax jiġi kkwantifikat fil-plażma wara l-għoti orali. Għalhekk, l-analiżijiet farmakokinetiċi kollha relatati ma' diroximel fumarate twettqu b'koncentrazzjonijiet ta' monomethyl fumarate fil-plażma. *Data* farmakokinetika nkisbet minn 10 studji kliniċi b'voluntiera f'saħħithom, 2 studji b'pazjenti b'MS u analiżijiet PK tal-popolazzjoni. Il-valutazzjoni farmakokinetika wriet li l-esponiment ta' monomethyl fumarate wara għoti orali ta' 462 mg diroximel fumarate u 240 mg

dimethyl fumarate fl-adulti huwa bijoekwivalenti; għalhekk, diroximel fumarate huwa mistenni li jipprovdi profil tal-effikaċja u tas-sigurtà globali simili għal dimethyl fumarate.

Assorbiment

It- T_{max} medjan ta' monomethyl fumarate huwa ta' 2.5 sa 3 sigħat. L-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u l-esponiment globali (AUC) żdiedu b' mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (49 mg sa 980 mg). Wara l-għoti ta' diroximel fumarate 462 mg darbtejn kuljum f'pazjenti b' MS f'EVOLVE-MS-1, is- C_{max} medja ta' monomethyl fumarate kienet ta' 2.11 mg/L. L- AUC_{last} medja wara doża filgħodu kienet ta' 4.15 mg.siegha/L. L-AUC ta' kuljum fi stat fiss medja ($AUC_{ss, steady state AUC}$) ta' monomethyl fumarate kienet stmata b'hala 8.32 mg.siegha/L f'pazjenti b' MS.

L-għoti ta' diroximel fumarate flimkien ma' ikla b'hafna xaħam u b'hafna kaloriji ma affettwax l-AUC ta' monomethyl fumarate iżda wassal għal tnaqqis ta' madwar 44% fis- C_{max} meta mqabbel mal-istat sajjem. Is- C_{max} ta' monomethyl fumarate flimkien ma' ikliet b'kontenut baxx u medju ta' xaħam tnaqqset b'madwar 12% u 25%, rispettivament.

L-ikel ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal monomethyl fumarate. Għalhekk, Vumerity jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni (V_d , *volume of distribution*) għal monomethyl fumarate huwa ta' bejn 72 L u 83 L f'individwi f'saħħithom wara l-għoti ta' diroximel fumarate. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma tal-bniedem ta' monomethyl fumarate kien ta' inqas minn 25% u ma kienx dipendenti mill-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, diroximel fumarate jiġi mmetabolizzat b' mod estensiv minn esterases, li huma preżenti kullimkien fl-apparat gastrointestinali, fid-demm u fit-tessut, qabel ma jilhaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-metaboliżmu ta' diroximel fumarate minn esterases jipproduċi b' mod predominanti kemm monomethyl fumarate, il-metabolit attiv, kif ukoll HES, metabolit inattiv.

Metaboliżmu addizzjonali ta' monomethyl fumarate jseħħ permezz ta' esterases segwit miċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid (TCA), mingħajr l-ebda involviment tas-sistema taċ-ċitokrom P450 (CYP). Fumaric u citric acid, u glucose huma l-metaboliti li jirriżultaw minn monomethyl fumarate fil-plażma.

Eliminazzjoni

Monomethyl fumarate jiġi eliminat l-aktar b'hala carbon dioxide fin-nifs maħruġ 'il barra bi traċċi biss irkuprati fl-awrina. Il-half-life terminali ($t_{1/2}$) ta' monomethyl fumarate hija ta' madwar siegħa, u ma seħħet l-ebda akkumulazzjoni fl-esponimenti għal monomethyl fumarate fil-plażma b'doži multipli ta' diroximel fumarate. Fi studju b'dimethyl fumarate, it-tneħħija mill-imnifsejn ta' CO_2 kienet iddeterminata b'hala r-rotta primarja tal-eliminazzjoni li tammonta għal madwar 60% tad-doża. L-eliminazzjoni mill-kliewi u mal-ippurgar huma rotot sekondarji tal-eliminazzjoni, li jammontaw għal 15.5% u 0.9% tad-doża, rispettivament.

HES jiġi eliminat mill-plażma b' $t_{1/2}$ ta' 10.7 sigħat sa 14.8 sigħat. HES jiġi eliminat l-aktar fl-awrina.

Linearità

L-esponiment għal monomethyl fumarate jżdied b' mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża b'doži waħidhom u doži multipli fil-medda ta' doża ta' 49 mg sa 980 mg li ġiet studjata.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Il-piż tal-ġisem huwa l-kovarjat prinċipali bl-esponiment għal monomethyl fumarate jżied C_{max} u l-AUC f'partecipanti b'piż tal-ġisem aktar baxx wara l-ġhoti ta' diroximel fumarate. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-miżuri tas-sigurtà u l-effikaċja evalwati fl-istudji kliniċi. Għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża abbażi tal-piż tal-ġisem.

Is-sess u l-età ma kellhomx impatt statistikament sinifikanti fuq C_{max} u l-AUC ta' diroximel fumarate. Il-farmakokinetika f'pazjenti li kellhom 65 sena u aktar ma ġietx studjata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' monomethyl fumarate wara l-ġhoti ta' diroximel fumarate ma ġie studjat. Il-parametri farmakokinetiċi ta' monomethyl fumarate wara l-ġhoti ta' diroximel fumarate huma korrelatati mal-piż tal-ġisem. Għalhekk, huwa antiċipat li l-istess doża twassal għal esponiment oġhla f'pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem aktar baxx meta mqabbel mal-adulti. Il-profil farmakokinetiku ta' 240 mg 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 kienet simili għal dak li ġie osservat fil-passat f'pazjenti adulti.

Razza u etniċità

Ir-razza u l-etniċità m'għandhom l-ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' monomethyl fumarate jew HES wara l-ġhoti ta' diroximel fumarate.

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju li investiga l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-profil farmakokinetiku ta' diroximel fumarate, partecipanti b'indeboliment ħafif (eGFR 60-89 mL/min/1.73cm³), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73cm³) jew sever (eGFR <30 mL/min/1.73cm³) tal-kliwi ma kellhom l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-esponiment għal MMF. Madankollu, l-esponiment għal HES żdied b'1.3, 1.8, u 2.7 darbiet b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-kliwi, rispettivament (ara sezzjoni 4.8). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu fit-tul ta' diroximel fumarate f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Billi diroximel fumarate u monomethyl fumarate huma mmetabolizzati minn esterases, mingħajr l-involvement tas-sistema CYP450, ma sarix evalwazzjoni tal-farmakokinetika f'individwi b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fl-istudji f'annimali hawn taht ma ġewx osservati fl-istudji kliniċi, iżda ġew osservati fl-annimali b'livelli ta' esponiment li kienu simili għal jew oġhla mil-livelli ta' esponiment kliniku.

Tossikoloġija

Effett tossiku fuq il-kliwi fil-firien u fix-xadini kien jinkludi degenerazzjoni tubulari/nekrozi b'riġenerazzjoni, ipertrofija tubulari u/jew fibrozi tal-interstizju, zieda fil-piż tal-kliwi, u bidliet fil-parametri patoloġiċi kliniċi (volum ta' awrina, gravità speċifika, u bijomarkaturi ta' ħsara fil-kliwi). Fi studji dwar tossikoloġija kronika, sejbiet avversi fil-kliwi seħħew f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien daqs l-AUC bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' diroximel fumarate.

Effett tossiku gastrointestinali fil-ġrieden u l-firien kien jikkonsisti f'iperplasija tal-mukuża u iperkeratozi fl-istonku mhux glandulari (il-parti ta' quddiem tal-istonku) u fid-duwodenu. Fix-xadini, tollerabilità gastrointestinali baxxa kienet ikkaratterizzata minn emesi/vomitu dipendenti mid-doża, irritazzjoni fl-istonku, emorragija u infjammazzjoni kif ukoll dijarea. Dawn is-sejbiet żviluppaw f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien mill-inqas $2 \times$ l-AUC bl-MRHD ta' diroximel fumarate.

Infjammazzjoni u nekrozi fil-qalb ġew osservati fi tliet firien irġiel fl-istudju li dam 91 jum f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien ta' $4 \times$ l-AUC bl-MRHD ta' diroximel fumarate. Dawn is-sejbiet fil-qalb ġew osservati wkoll fi studji oħra dwar l-effett tossiku fil-firien inklużi kontrolli mhux ittrattati, imma mhux fix-xadini. Għalhekk dawn l-infjammazzjonijiet fil-qalb x'aktarx li jirrapprezentaw l-aggravar ta' leżjonijiet komuni fl-isfond fil-firien mingħajr rilevanza għall-bniedem.

Displasja tal-fisi parzjalment reversibbli tal-wirk prossimali u distali u l-qasba tas-sieq prossimali ġiet osservata fix-xadini fl-istudju dwar l-effett tossiku li dam 91 jum f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien ta' $15 \times$ l-AUC bl-MRHD ta' diroximel fumarate, u dan jindika rilevanza limitata għall-bniedem bid-doża terapewtika. L-effett tossiku fuq l-għadam jista' jkun relatat mal-età ta' qabel il-pubertà tax-xadini, għax l-iżvilupp tal-għadam kien indebolit ukoll fil-firien frieh (ara hawn taht), iżda ma kienx affettwat f'doži aktar baxxi fl-istudju kroniku fuq ix-xadini jew f'firien adulti maturi.

Effett tossiku fuq it-testikoli li kien jikkonsisti minn degenerazzjoni minima tal-epitelju ġerminali, zieda fl-inċidenza ta' spermatidi kbar, tnaqqis żgħir fl-ispermatidi fl-epitelju tubulari, u tnaqqis fil-piż tat-testikoli ġie ossevat fi frieh tal-istess boton ta' tip selvaġġ ta' ġrieden *rasH2*. Dawn is-sejbiet seħħew f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien $15 \times$ l-AUC bl-MRHD ta' diroximel fumarate, u dan jindika rilevanza limitata għall-bniedem bid-doża terapewtika.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Studji *in vitro* u *in vivo* b'diroximel fumarate ma pprovdewx evidenza għal riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni klinikament rilevanti.

Karċinogenezi

Diroximel fumarate kien ittestjat f'bijoassaġġ transġeniku fi ġrieden *rasH2* transġeniċi u bijoassaġġ ta' sentejn fil-firien. Diroximel fumarate ma kienx karċinogeniku fi ġrieden transġeniċi u f'firien nisa, iżda zied l-inċidenza ta' adenomi taċ-ċelluli Leydig testikolari b' 150 mg/kg/jum f'firien irġiel (l-esponiment għal monomethyl fumarate kien madwar $2 \times$ oghla mill-AUC bl-MRHD). Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għar-riskju fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Tossicità riproduttiva u fuq l-iżvilupp

Diroximel fumarate ma indebolixxiex il-fertilità fil-firien irġiel u nisa f'esponiment għal monomethyl fumarate li kien madwar $7 \times$ l-AUC bl-MRHD ta' diroximel fumarate.

Fil-firien mogħtija diroximel fumarate mill-halq matul il-perjodu ta' organogenezi b'doži ta' 40, 100 u 400 mg/kg/jum ġew osservati piżijiet tal-ġisem tal-fetu aktar baxxi u varjazzjonijiet fl-ossifikazzjoni skeletrika tal-fetu b'doża ta' diroximel fumarate li kienet tossika għall-omm ta' 400 mg/kg/jum. L-esponiment fl-NOAEL kien madwar $2 \times$ l-AUC ta' monomethyl fumarate bl-MRHD ta' diroximel fumarate.

Fil-fniek mogħtija diroximel fumarate mill-halq matul l-organogenezi b'doži ta' 50, 150 u 350 mg/kg/jum, ġew osservati żidiet fil-malformazzjonijiet skelettriċi (anomalija fil-vertebra ċentrali, sternebra[e] allinjata/i hażin b'mod sever u anomalija fil-vertebra b'anomalija assoċjata fil-kustilji) b' $\geq 150 \text{ mg/kg/jum}$. B' 350 mg/kg/jum , seħħew ukoll żidiet fil-varjazzjonijiet skelettriċi, korrimenti, zieda fit-telf wara l-impjantazzjoni u tnaqqis korrispondenti fil-vijabilità tal-fetu, possibbilment assoċjati ma' tossicità tal-omm. L-esponiment fl-NOAEL kien madwar $2 \times$ l-AUC ta' monomethyl

fumarate bl-MRHD ta' diroximel fumarate. Ir-rilevanza tal-malformazzjonijiet skeletriċi għall-bnedmin bħalissa mhix magħrufa.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid f'firien tqal mogħtija diroximel fumarate b'dozi orali ta' 40, 100, jew 400 mg/kg/jum matul il-ġestazzjoni sal-ħlas u t-treddiġ ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem/żidiet fil-piż tal-omm u konsum tal-ikel assoċjat ma' tnaqqis fil-piżijiet fit-twelid u l-piż tal-ġisem/żidiet fil-piż tal-frieħ. L-esponiment fl-NOAEL kien madwar 3× l-AUC ta' monomethyl fumarate bl-MRHD ta' diroximel fumarate.

Effett tossiku fil-frieħ

Fi studju dwar l-effett tossiku fil-firien frieħ, diroximel fumarate ngħata mill-ħalq mill-jum wara t-twelid (PND, *postnatal day*) 25 sal-PND 63, ekwivalenti għal minn madwar 2-3 snin sal-pubertà fil-bnedmin. Minbarra l-effetti tossiċi fuq l-organi fil-mira fil-kliwi u l-istonku mhux glandulari, ġew osservati effetti avversi fl-għadam inklużi tnaqqis fid-daqs, fil-massa u fid-densità tal-wirk u bidliet fil-ġeometrija tal-għadam. Relazzjoni tal-effetti fl-għadam ma' piż tal-ġisem aktar baxx hija possibbli, imma l-involvement ta' effett dirett ma jistax jiġi eskluż. L-esponiment fl-NOAEL kien madwar 1.4× l-AUC ta' monomethyl fumarate bl-MRHD għall-pazjenti adulti ta' diroximel fumarate. Is-sejbiet fl-għadam huma ta' rilevanza limitata għall-pazjenti adulti. Ir-rilevanza għall-pazjenti pedjatriċi mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) Tip A
Crospovidone A
Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous
Triethyl citrate
Talc
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Potassium chloride
Carrageenan

Stampar tal-kapsula (linka sewda)

Shellac
Potassium hydroxide
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt 25°C.

Aħżen fil-flixxkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Flixxkun tal-HDPE b' għeluq tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal u desikkant tal-gell tas-silika.
Daqs tal-pakkett:
Pakketti of 120 (flixxkun wieħed) jew 360 (3 fliexken) kapsula iebsa gastroreżistenti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
In-Netherlands

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

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Novembru 2021

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
L-Irlanda
N37 EA09

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
In-Netherlands

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba 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 U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vumerity 231 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
diroximel fumarate

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

Kull kapsula fiha 231 mg ta' diroximel fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 kapsula iebsa gastroreżistenti
360 kapsula iebsa gastroreżistenti (3x120)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tfarrakx u tomghodx.

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

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25°C.
Ahżen fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
In-Netherlands

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

EU/1/21/1585/001 120 kapsula iebsa gastroreżistenti
EU/1/21/1585/002 360 kapsula iebsa gastroreżistenti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vumerity

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vumerity 231 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti diroximel fumarate

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

Kull kapsula fiha 231 mg ta' diroximel fumarate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 kapsula iebsa gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tfarrakx u tomghodx.

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

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f' temperatura taħt 25°C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
In-Netherlands

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

EU/1/21/1585/001 120 kapsula iebsa gastrorezistenti
EU/1/21/1585/002 360 kapsula iebsa gastrorezistenti

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

Vumerity 231 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti diroximel fumarate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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 effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Vumerity u għalxiex jintuża

X'inhu Vumerity

Vumerity fih is-sustanza attiva diroximel fumarate.

Għalxiex jintuża Vumerity

Vumerity jintuża għat-trattament ta' sklerozi multipla (MS, *multiple sclerosis*) li tirkadi u tbatti f'pazjenti adulti.

MS hija kundizzjoni fit-tul fejn is-sistema immuni (id-difiżi naturali tal-ġisem) tiffunzjona ħażin u tattakka partijiet tas-sistema nervuża ċentrali (il-moħħ, in-nerv li jgħaddi mis-sinla tad-dahar u n-nerv ottiku tal-għajjn) u tikkawża infjammazzjoni li tagħmel ħsara lin-nervituri u l-iżolazzjoni madwarhom. MS li tirkadi u tbatti hija kkaratterizzata minn attacchi ripetuti (rikaduti) fuq is-sistema nervuża. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal pazjent iżda tipikament jinkludu diffikultajiet biex timxi, thossok żbilanċjat u diffikultajiet fil-vista (eż. vista mċajpra jew doppja). Dawn is-sintomi jistgħu jgħibu kompletament meta r-rikaduta tgħaddi, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

Kif jaħdem Vumerity

Il-mediċina hija maħsuba li taħdem billi żżid l-azzjoni ta' proteina msejha 'Nrf2' li tirregola ċerti ġeni li jipproduċu 'antiossidanti' involuti fil-protezzjoni taċ-ċelluli mill-ħsara. Din tgħin tikkontrolla l-attività tas-sistema immuni u tnaqqas il-ħsara lill-moħħ u lin-nerv li jgħaddi mis-sinla tad-dahar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vumerity

Tihux Vumerity

- **jekk inti allergiku għal diroximel fumarate, sustanzi relatati (imsejha fumarates jew esters ta' fumaric acid) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**

- **jekk ikun hemm suspett li inti qed tbatni minn infezzjoni rari fil-moħħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) jew jekk giet ikkonfermata l-PML.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Vumerity jista' jaffettwa l-**ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmi**, il-**kliewi** u l-**fwied** tiegħek. Qabel tibda Vumerity, it-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demmi biex jgħodd iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek u se jiċċekkja li l-kliewi u l-fwied ikunu qed jaħdmu kif suppost. It-tabib tiegħek se jittestja dawn perjodikament matul it-trattament. Jekk iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek jonqsu matul it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra testijiet addizzjonali jew iwaqqaf it-trattament tiegħek.

Jekk temmen li l-MS tiegħek sejra għall-aġar (eż. dgħufija jew bidliet fil-vista) jew jekk tinnota xi sintomi ġodda, kellek lit-tabib tiegħek minnufih għax dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' infezzjoni rari fil-moħħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Il-PML hija kundizzjoni serja li tista' twassal għal diżabilità severa jew mewt. Aqra l-informazzjoni dwar 'PML u għadd aktar baxx ta' limfoċiti' fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Vumerity jekk għandek:

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

Il-fwawar (wiċċek jew ġismek isiru ħomor) huma effett sekondarju komuni. Fwawar serji b'sintomi addizzjonali jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa u ġew osservati f'numru żgħir ta' pazjenti – ara 'Reazzjonijiet allergiċi severi' fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett. Kellem lit-tabib tiegħek jekk il-fwawar jidher problemi, peress li t-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jista' jagħtik medicina biex tittrattahom.

Vumerity jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jeħtieġ li tkun taf dwar is-sinjali u s-sintomi importanti kollha li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiegħu Vumerity. Aqra l-informazzjoni dwar 'Reazzjonijiet allergiċi severi' fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Jista' jseħħ hruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*) bit-trattament b'Vumerity. F'xi każijiet, seħħew komplikazzjonijiet serji. **Għandek tgharraf lit-tabib tiegħek** immedjatament jekk tissuspetta li għandek kwalunkwe sintomu ta' hruq ta' Sant'Antnin. Dawn huma mniżżla fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Disturb tal-kliewi rari iżda serju (sindrome ta' Fanconi) gie rrapportat għal medicina li fiha sustanzi attivi relatati (dimethyl fumarate, flimkien ma' esters oħra ta' fumaric acid). Jekk tinnota li qed tagħmel aktar awrina, tħossok aktar bil-għatx u tixrob aktar min-normal, jew jekk il-muskoli tiegħek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliċiment għandek xi wegħat jew uġiġ, kellek lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr biex dan jiġi investigat aktar.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lit-tfal u l-adolexxenti għax hemm esperjenza limitata biex ikun magħruf kemm Vumerity huwa sigur u effettiv f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u Vumerity

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari:

- mediċini li fihom **esters ta' fumaric acid** (fumarates)

- **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tal-ġisem** li jinkludu **kimoterapija, immunosoppressanti jew mediċini oħra li jintużaw biex jittrattaw MS**
- **mediċini li jaffettwaw il-kliewi li jinkludu xi antibijotiċi** (bħal *aminoglycosides* li jintużaw biex jittrattaw infezzjonijiet), **“pilloli tal-pipi”** (*dijuretiċi*), **ċerti tipi ta’ pilloli kontra l-uġiġħ** (bħal ibuprofen u mediċini simili oħrajn kontra l-infjammazzjoni u mediċini li jinxtraw mingħajr riċetta tat-tabib) u mediċini li fihom il-**lithium**
- Jekk tiegħu Vumerity ma’ ċerti tipi ta’ tilqim (*tilqim ħaj*) jista’ jikkawża li tiżviluppalek infezzjoni u, għalhekk dan għandu jiġi evitat. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandhomx jingħataw tipi oħra ta’ tilqim (tilqim mhux ħaj).

Tqala u treddiġħ

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 tiegħu din il-mediċina.

Tqala

Tużax Vumerity jekk inti tqila sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser jinfurmak dwar il-benefiċċji u r-riskji għalik u għat-tarbija tiegħek jekk tiegħu Vumerity waqt li tkun tqila. Mhux magħruf jekk Vumerity jagħmilx ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. Jekk tista’ toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni affidabbli. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Vumerity, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Treddiġħ

Mhux magħruf jekk diroximel fumarate jew il-metaboliti tiegħu jgħaddux fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddiġħ, jew tieqafx tuża Vumerity. Dan jinvolvi li tibbilanċja l-benefiċċju tat-treddiġħ għat-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Vumerity mhuwiex mistenni jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tiegħu Vumerity

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

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta’ 231 mg (kapsula waħda) darbtejn kuljum. Hu din id-doża tal-bidu għall-ewwel 7 ijiem, imbagħad hu d-doża ta’ manteniment.

Doża ta’ manteniment

Id-doża ta’ manteniment rakkomandata hija ta’ 462 mg (żewġ kapsuli) darbtejn kuljum.

Vumerity huwa għal użu orali.

Ibla’ kull kapsula shiħa, ma’ ftit ilma. Tfarrakx u tomgħodx u xxerridx il-kontenut tal-kapsula fuq l-ikel għax dan jista’ jżid xi effetti sekondarji.

Tista’ tiegħu Vumerity ma’ ikla jew fuq stonku vojt. Jekk għandek effetti sekondarji bħal fwawar jew problemi fl-istonku, jekk tiegħu mal-ikel jista’ jnaqqas dawn is-sintomi.

Jekk tiehu Vumerity aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt iżżejjed kapsuli, **kellem lit-tabib tiegħek immedjatament**. Jista' jkollok effetti sekondarji simili għal dawg deskritti hawn taht fis-sezzjoni 4.

Jekk tinsa tiehu Vumerity

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk ikun għad fadal mill-inqas 4 sigħat sad-doża ppjanata li jkun imissek, tista' tiehu d-doża li tkun insejt tiehu. Inkella aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u ħu d-doża ppjanata li jkun imissek fil-ħin tas-soltu.

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 serji

PML u għadd aktar baxx ta' limfoċiti

Il-frekwenza ta' PML ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli (mhux magħrufa).

Vumerity jista' jbaxxi l-għadd ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demmm). Li jkollok għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni tiegħek, li jinkludi r-riskju ta' infezzjoni rari fil-moħħ li tissejjah lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML tista' twassal għal diżabilità severa jew mewt. PML seħhet wara sena sa 5 snin ta' trattament bil-medicina relatata dimethyl fumarate u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek matul it-trattament tiegħek kollu, u inti għandek tibqa' toqgħod attent għal kwalunkwe sintomu potenzjali ta' PML kif deskritt hawn taht. Ir-riskju ta' PML jista' jkun oghla jekk fil-passat ħadt medicina li trażżan is-sistema immuni ta' ġismek.

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija ġdida jew aggravar 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 taħseb li l-MS tiegħek tkun sejra għall-agħar jew jekk tinnota kwalunkwe sintomu ġdid waqt li tkun qed tiehu t-trattament b'Vumerity, hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun. Barra minn hekk, kellem lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil min jieħu ħsiebek u għidilhom dwar it-trattament tiegħek. Jista' jkun li tiżviluppa sintomi li ma tinnutahomx inti stess.

→ Ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi

Reazzjonijiet allergiċi severi

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli (mhux magħrufa).

Il-fwawar huma effett sekondarju komuni ħafna. Madankollu, jekk ikollok il-fwawar akkumpanjati minn raxx aħmar jew urtikarja u jkollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi:

- nefha fil-wicċ, fix-xufftejn, fil-ħalq jew fl-ilsien (*angjoedema*)
- tħarħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs (*dispnea, ipossija*)

- sturdament u tintilef minn sensik (*pressjoni baxxa*)

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

→ Ghandek tiegaf tiehu Vumerity u ċempel lil tabib immedjatament

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- wiċċek isir ahmar jew ġismek thossu shun, jahraq, ikollok sensazzjoni ta' hruq jew ħakk (*fwawar*)
- ippurgar mahlul (*dijarea*)
- thossok imdardar (*nawsja*)
- uġiġh fl-istonku jew brim fl-istonku

Sustanzi msejha ketoni, li huma magħmula b' mod naturali fil-ġisem, jidhru b' mod komuni hafna fit-testijiet tal-awrina meta tkun qed tiehu Vumerity.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar kif timmaniġġja dawn l-effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek. Tnaqqas id-doża tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren (*gastroenterite*)
- tirremetti (*taqla'*)
- indigestjoni (*dispepsja*)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (*gastrite*)
- problemi bis-sistema ta' digestjoni (*disturb gastrointestinali*)
- sensazzjoni ta' hruq
- fwawar ta' shana, thoss is-shana
- ħakk fil-ġilda (*pruritus*)
- raxx
- tbajja' roża jew homor 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 ta' ċelluli bojod tad-demem jista' jfisser li ġismek ikun inqas kapaċi biex jiggieled kontra xi infezzjoni. Jekk ikollok infezzjoni serja (bħal pnemonja), kellem lit-tabib tiegħek immedjatament
- proteini (*albumina*) fl-awrina (*proteinurja*)
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied (*ALT, AST*) fid-demem

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Reazzjonijiet allergiċi (*sensittività eċċessiva*)
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demem

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

- ħsara fil-fwied minhabba l-medikazzjoni u zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied imkejla f' testijiet tad-demem (*ALT jew AST flimkien mal-bilirubina*)
- hruq ta' Sant' Antnin (*herpes zoster*) b' sintomi bħal infafet, hruq, ħakk jew uġiġh 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 tirziħ, ħakk jew irqajja' homor b' uġiġh sever
- imnieher iqattar (*rinorea*)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 Vumerity

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-flixkun u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura taħt 25°C.

Aħzen fil-flixkun originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vumerity

Is-sustanza attiva hi diroximel fumarate.

Kull kapsula fiha 231 mg ta' diroximel fumarate.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: kontenut tal-kapsula: methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) tip A; crospovidone A; cellulose, microcrystalline; silica, colloidal anhydrous; triethyl citrate; talc; magnesium stearate; qoxra tal-kapsula: hypromellose; titanium dioxide (E171); potassium chloride; carrageenan; stampar tal-kapsula: iron oxide iswed (E172), shellac, potassium hydroxide.

Kif jidher Vumerity u l-kontenut tal-pakkett

Vumerity 231 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma bojod u stampati b'"DRF 231 mg' b'linka sewda.

Vumerity huwa disponibbli f'pakketti li fihom 120 jew 360 (3x120) kapsula.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
In-Netherlands

Manifattur

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
L-Irlanda
N37 EA09

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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