**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta’ tegomil fumarate

(174 mg tegomil fumarate jikkorrispondi għal 120 mg dimethyl fumarate)

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta’ tegomil fumarate

(348 mg tegomil fumarate jikkorrispondi għal 240 mg dimethyl fumarate)

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula gastroreżistenti, iebsa

174 mg kapsuli gastroreżistenti, ibsin

Kapsuli ibsin tal-ġelatina, gastroreżistenti, ta' lewn blu ċar u abjad, daqs 0 b'dimensjoni ta' madwar 21 mm, stampati b'‘174’ b'linka bajda fuq il-korp, li jkun fihom pilloli żgħar ta' lewn isfar ċar.

348 mg kapsuli gastroreżistenti, ibsin

Kapsuli ibsin tal-ġelatina, gastroreżistenti, ta' lewn blu ċar, daqs 00 b'dimensjoni ta' madwar 24 mm, stampati b'‘348’ b'linka bajda fuq il-korp, li jkun fihom pilloli żgħar ta' lewn isfar ċar.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

RIULVY huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti u pedjatriċi minn 13-il sena ’l fuq li għandhom sklerożi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis).

**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’ 174 mg darbtejn kuljum. Wara 7 ijiem, id-doża għandha tiżdied għad-doża ta’ manteniment rakkomandata ta’ 348 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża, m’għandhiex tittieħed doża doppja. Il-pazjent jista’ jieħu d-doża maqbuża biss jekk iħalli 4 sigħat bejn id-dożi. Inkella, il-pazjent għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss.

Tnaqqis temporanju fid-doża għal 174 mg darbtejn kuljum jista’ jnaqqas l-okkorrenza ta’ fwawar u reazzjonijiet avversi gastrointestinali. Fi żmien xahar, id-doża ta’ manteniment rakkomandata ta’ 348 mg darbtejn kuljum għandha titkompla.

Tegomil fumarate għandu jittieħed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Għal dawk il-pazjenti li jista’ jkollhom reazzjonijiet avversi ta’ fwawar jew gastrointestinali, it-teħid ta' tegomil fumarate mal-ikel jista’ jtejjeb it-tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

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

*Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

Tegomil fumarate ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Abbażi ta' studji kliniċi dwar il-farmakoloġija, l-ebda aġġustamenti fid-doża ma huma meħtieġa (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk kawtela għandha tintuża meta pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied jiġu kkurati (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 attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1, u 5.2.

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal ta’ inqas minn 13-il sena 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 żgħar 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.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) suspettata jew ikkonfermata.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Tegomil fumarate u dimethyl fumarate jiġu metabolizzati għal monomethyl fumarate meta jingħataw mill-ħalq (ara sezzjoni 5.2). Ir-riskji assoċjati ma' tegomil fumarate huma mistennija li jkunu simili għal dawk irrappurtati għal dimethyl fumarate għalkemm mhux ir-riskji kollha elenkati hawn taħt ġew osservati speċifikament għal tegomil fumarate.

Testijiet tal-laboratorju/tad-demm

*Funzjoni tal-kliewi*

Tibdil fir-riżultati tat-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 xhur sa 12-il xahar wara dak il-perjodu, u kif indikat klinikament.

*Funzjoni tal-fwied*

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, li tinkludi żieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 darbiet tal-limitu normali tan-naħa ta’ fuq (ULN, upper limit of normal)) u żieda fil-livelli totali tal-bilirubina (≥ 2 ULN) tista’ tirriżulta mit-trattament b’dimethyl fumarate. Iż-żmien għall-bidu jista’ jkun ġranet, diversi ġimgħat jew aktar. Fejqan tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara t-twaqqif tat-trattament. 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.

*Limfoċiti*

Pazjenti ttrattati b'tegomil fumarate jistgħu jiżviluppw limfopenija (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma jinbeda t-trattament, irid isir għadd sħiħ kurrenti tad-demm, li jkun 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. Tegomil fumarate ma ġiex studjat f’pazjenti b’għadd baxx ta’ limfoċiti li kien jeżisti minn qabel u għandu jkun hemm kawtela meta pazjenti bħal dawn jiġu ttrattati. It-trattament b'tegomil fumarate m’għandux jinbeda f’pazjenti li jkollhom limfopenija severa (għadd ta’ limfoċiti < 0.5 × 109/L).

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

Hi rakkomandata viġilanza aħjar minħabba riskju ogħla ta’ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) f’pazjenti b’limfopenija, kif ġej:

* It-trattament għandu jitwaqqaf f’pazjenti b’limfopenija severa fit-tul (għadd ta’ limfoċiti ta’ < 0.5×109/L) li tippersisti għal aktar minn 6 xhur.
* F'pazjenti bi tnaqqis moderat u sostnut fl-għadd assolut tal-limfoċiti minn ≥ 0.5 x 109/L sa < 0.8 x 109/L għal aktar minn 6 xhur, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid.
* F’pazjenti b’għadd ta’ limfoċiti li jkun taħt il-limitu t'isfel tan-normal (LLN, lower limit of normal) definit mill-medda ta’ referenza tal-laboratorju lokali, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-għadd assolut tal-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 tal-limfoċiti għandu jiġi segwit sal-irkupru (ara sezzjoni 5.1). Meta jseħħ irkupru, u fin-nuqqas ta' għażliet ta' trattament alternattivi, id-deċiżjonijiet dwar jekk tegomil fumarate għandux jerġa' jinbeda jew le wara t-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu bbażati fuq ġudizzju kliniku.

Immaġni ta’ riżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging)

Qabel jinbeda t-trattament, MRI fil-linja bażi għandha tkun disponibbli (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza. Il-ħtieġa għal skennjar tal-MRI addizzjonali għandha tiġi kkunsidrata skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali. Immaġnijiet 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, 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’diżabbiltà severa.

Seħħew każijiet ta’ PML b’dimethyl fumarate u bi prodotti mediċinali oħrajn li fihom fumarates fil-kuntest ta’ limfopenija (għadd ta’ limfoċiti taħt l-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 ogħla ta’ PML fil-kuntest ta’ limfopenija huma:

* it-tul tat-terapija b'tegomil 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 jindikawx PML.

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuġġerixxi PML, tegomil fumarate għandu jitwaqqaf u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi adattati, inkluż li jiġi ddeterminat JCV DNA fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF, cerebrospinal fluid) permezz ta’ metodoloġija kwantitattiva ta’ reazzjoni katina ta’ polymerase (PCR, polymerase chain reaction). Is-sintomi ta’ PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta’ MS. Sintomi tipiċi assoċjati ma’ PML huma diversi, 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 jwassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. It-tobba għandhom b’mod partikolari joqogħdu attenti għal sintomi li jistgħu jissuġerixxu 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 ħsiebhom 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-influwenza tal-limfopenija fuq il-preċiżjoni tal-ittestjar 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 tal-limfoċiti) ma jipprekludix il-possibbiltà ta’ infezzjoni sussegwenti b’JCV.

Jekk pazjent jiżviluppa PML, tegomil 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’ tegomil fumarate meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda. Il-kontribuzzjoni ta’ terapija immunosoppressiva fil-passat għall-iżvilupp ta’ PML f’pazjenti ttrattati b'tegomil fumarate hi possibbli.

Seħħew każijiet ta’ PML f’pazjenti li preċedentement kienu ġew ittrattati b’natalizumab, li għalih PML hija 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 preċedentement kien sarilhom trattament immunomodulatorju.

Meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda għal tegomil 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 jitnaqqas ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-MS. Għadd sħiħ tad-demm hu rakkomandat qabel ma jinbeda tegomil fumarate u b’mod regolari matul it-trattament (ara Testijiet tal-laboratorju/tad-demm hawn fuq).

Indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied

Tegomil fumarate ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi jew b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Mard gastrointestinali sever attiv

Tegomil fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever attiv. 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 f’saħħithom tissuġġerixxi li x'aktarx li l-fwawar assoċjati ma’ dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. Kors qasir ta’ trattament b’75 mg acetylsalicylic acid mingħajr 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 tal-fwawar matul il-perjodu tad-dożaġġ tnaqqset.

Fil-provi kliniċi, 3 pazjenti minn total ta’ 2 560 pazjent ittrattati b’dimethyl fumarate kellhom sintomi ta’ fwawar serji li probabbli kienu sensittività 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 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, pressjoni għolja, anġjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkaniżmu ta’ anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhuwiex magħruf.

Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment iseħħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jseħħu 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 tegomil fumarate 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 plaċebo 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 bi plaċebo, rispettivament.

Madanakollu, minħabba l-propretajiet immunomodulatorji ta’ tegomil fumarate (ara sezzjoni 5.1), jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tat-trattament b’tegomil fumarate għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel terġa' tinbeda t-terapija. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu tegomil fumarate għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw sintomi ta’ infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b’infezzjonijiet serji m’għandhomx jibdew it-trattament b’tegomil fumarate sakemm l-infezzjoni(jiet) tgħaddi(jgħaddu).

Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta’ infezzjonijiet serji osservata f’pazjenti b’għadd ta’ limfoċiti ta’ < 0.8 x 109/L jew < 0.5 x 109/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

Każijiet ta' herpes zoster seħħew 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 meninġoenċefalite u herpes zoster meninġomijelite. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament. Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu dimethyl fumarate għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ herpes zoster, speċjalment meta tiġi rrappurtata limfoċitopenija fl-istess ħin. Jekk isseħħ herpes zoster, għandu jingħata t-trattament xieraq għal herpes zoster. Ikkunsidra li twaqqaf it-trattament f’pazjenti b’infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tgħaddi (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

It-trattament għandu jinbeda 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’ esteri oħra tal-fumaric acid. Dijanjożi bikrija tas-sindrome ta’ Fanconi u t-twaqqif tat-trattament b’tegomil fumarate huma importanti sabiex jiġi evitat il-bidu ta’ indeboliment tal-kliewi u l-osteomalaċja, minħabba li s-sindrome normalment tkun riversibbli. L-iktar sinjali importanti huma proteinurija, glukosurja (b’livelli normali ta’ zokkor fid-demm), iperaminoakidurja u fosfaturija (possibbilment fl-istess ħin ma’ ipofosfatemija). Il-progressjoni tista’ tinvolvi sintomi bħal poliurija, polidipsija u dgħufija prossimali fil-muskoli. F’każijiet rari, jistgħu jseħħu osteomalaċja ipofosfatemika bi wġigħ fl-għadam mhux lokalizzat, livelli għolja ta’ alkaline phosphatase fis-serum u ksur minn stress.

B'mod importanti, is-sindrome ta’ Fanconi tista’ sseħħ mingħajr livelli għolja ta’ kreatinina jew rata baxxa ta’ filtrazzjoni glomerulari. Fil-każ ta’ sintomi mhux ċari, is-sindrome ta’ Fanconi għandha tiġi kkunsidrata u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Eċċipjenti

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

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

Terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi jew bil-kortikosterojdi

Tegomil fumarate ma ġiex studjat flimkien ma’ terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi u għalhekk għandu jintuża b'kawtela matul l-għoti fl-istess ħin. Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla, it-trattament fl-istess ħin ta’ rikaduti b’kors qasir ta’ kortikosterojdi ġol-vini ma ġiex assoċjat ma’ żieda klinikament rilevanti ta’ infezzjoni.

Tilqim

L-għoti fl-istess ħin ta’ tilqim mhux ħaj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim jista’ jiġi kkunsidrat waqt it-terapija b’tegomil fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta’ 71 pazjent bi sklerożi multipla li tirkadi u tbatti, pazjenti fuq dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum għal mill-inqas 6 xhur (n=38) jew interferon mhux pegylated għal mill-inqas 3 xhur (n=33), ħolqu rispons immuni komparabbli (definit bħala żieda ta’ ≥ 2 darbiet aktar mit-titru ta’ qabel it-tilqima sat-titru ta' 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 pnewmokokkali 23-valent mhux konjugata (antiġen indipendenti taċ-ċelluli T) varjat 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 numeriċi żgħar fir-rispons għat-toxoid tat-tetnu u polysaccharide ta’ serotip 3 pnewmokokkali ġew osservati favur l-interferon mhux pegylated.

M’hemm l-ebda data klinika disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta’ tilqim ħaj attenwat f’pazjenti li jkunu qed jieħdu tegomil fumarate. Tilqim ħaj jista’ jwassal għal żieda fir-riskju ta’ infezzjoni klinika u m’għandux jingħata lil pazjenti ttrattati b’tegomil fumarate ħlief jekk, f’każijiet eċċezzjonali, dan ir-riskju potenzjali jiġi kkunsidrat li jingħeleb mir-riskju għall-individwu jekk ma jingħatax it-tilqima.

Derivattivi oħrajn ta’ fumaric acid

Matul it-trattament, l-użu fl-istess ħin ta’ derivattivi oħrajn ta’ fumaric acid (topiċi jew sistemiċi, eż. dimethyl fumarate) għandu jiġi evitat.

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

Effetti ta’ sustanzi oħra fuq dimethyl fumarate

Prodotti mediċinali użati b'mod komuni f'pazjenti bi sklerożi 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 f’saħħithom tissuġġerixxi li x'aktarx li l-fwawar assoċjati ma’ dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. F’żewġ studji fuq voluntiera f’saħħithom, l-għoti ta’ 325 mg (jew ekwivalenti) ta’ acetylsalicylic acid mingħajr 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-għoti flimkien ma’ tegomil 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 ħin bi prodotti mediċinali nefrotossiċi (bħal aminoglycosides, dijuretiċi, mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi jew lithium) tista’ żżid il-potenzjal ta’ reazzjonijiet avversi tal-kliewi (eż. proteinurija, ara sezzjoni 4.8) f’pazjenti li jkunu qed jieħdu tegomil fumarate (ara sezzjoni 4.4 Testijiet tal-laboratorju/tad-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.

Effetti ta’ dimethyl fumarate fuq sustanzi oħra

Għalkemm ma sarux studji b'tegomil fumarate, studji *in vitro* dwar induzzjoni ta’ CYP ma wrewx interazzjoni bejn dimethly fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju *in vivo*, l-għoti flimkien ta’ dimethly fumarate ma’ kontraċettiv orali kombinat (norgestimate u ethinyl estradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettiv orali. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni b’kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħrajn, madankollu, effett ta’ tegomil fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta’ interazzjoni b'dimethyl fumarate twettqu biss f’adulti.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' tegomil fumarate f'nisa tqal. Ammont moderat ta’ data dwar l-użu waqt it-tqala huwa disponibbli għal sustanza oħra dimethyl fumarate (bejn 300 sa 1 000 riżultat ta' tqala), abbażi ta' reġistru tat-tqala u rapporti spontanji ta’ wara t-tqegħid fis-suq. Fir-reġistru tat-tqala ta’ dimethyl fumarate, 289 riżultat tat-tqala miġbura prospettivament ġew dokumentati f’pazjenti b’MS li kienu esposti għal dimethyl fumarate. It-tul medjan ta’ esponiment għal dimethyl fumarate kien ta’ 4.6 ġimgħat ta’ tqala b’esponiment limitat wara s-sitt ġimgħa ta’ tqala (44 riżultat ta’ tqala). L-esponiment għal dimethyl fumarate waqt tqala bikrija bħal din ma juri l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Ir-riskju ta’ esponiment itwal għal dimethyl fumarate jew esponiment fi stadji aktar tard tat-tqala mhux magħruf.

Studji f’annimali b'dimethyl fumarate wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax tegomil fumarate waqt it-tqala. Tegomil fumarate għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b’mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk tegomil fumarate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal- bniedem. Ir-riskju gћat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigћ jew twaqqafx it-trattament b’tegomil fumarate, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament gћall-mara.

Fertilità

M’hemm l-ebda data dwar l-effetti ta’ tegomil fumarate fuq il-fertilità tal-bniedem. Data minn studji ta’ qabel l-użu kliniku b'sustanza oħra dimethyl fumarate ma tissuġġerixxix żieda fir-riskju ta’ fertilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tegomil fumarate m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Meta jittieħdu mill-ħalq, tegomil fumarate u dimethyl fumarate jiġu metabolizzati malajr għal

monomethyl fumarate qabel ma jilħqu ċ-ċirkolazzjoni sistemika; ir-reazzjonijiet avversi jkunu simili ladarba

jiġu metabolizzati.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni huma fwawar (35%) u avvenimenti gastrointestinali (jiġifieri dijarea (14%), dardir (12%), uġigħ addominali (10%), uġigħ addominali fin-naħa ta’ fuq (10%)). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors tat-trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f’pazjenti li jkollhom il-fwawar u avvenimenti 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 (inċidenza > 1%) f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarata huma fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo u mhux ikkontrollati, total ta’ 2 513-il pazjent irċevew dimethyl fumarate għal perjodi sa 12-il sena b’esponiment totali ekwivalenti għal 11 318-il sena ta’ persuni. Total ta’ 1 169 pazjent irċevew mill-inqas 5 snin ta’ trattament b'dimethyl fumarate, u 426 pazjent irċevew 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 plaċebo.

Lista f'tabella ta’ reazzjonijiet avversi

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bħala termini ppreferuti ta' 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 (≥ 1/10)
* Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)
* Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)
* Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)
* Rari ħafna (< 1/10 000)
* Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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-demm 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 | Mhux magħruf |
| Pressjoni għolja | Mhux magħruf |
| Anġjoedema | Mhux magħruf |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Sensazzjoni ta’ ħruq | Komuni |
| Disturbi vaskulari | Fwawar | Komuni ħafna |
| Fwawar ta' sħana | Komuni |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Rinorrea | Mhux magħruf |
| Disturbi gastro-intestinali | Dijarea | Komuni ħafna |
| Dardir | Komuni ħafna |
| Uġigħ addominali fin-naħa ta' fuq | Komuni ħafna |
| Uġigħ addominali | Komuni ħafna |
| Rimettar | Komuni |
| Dispepsja | Komuni |
| Gastrite | Komuni |
| Disturb gastro-intestinali | Komuni |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Żieda f’aspartate aminotransferase | Komuni |
| Żieda f’alanine aminotransferase | Komuni |
| Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina | Rari |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Prurite | Komuni |
| Raxx | Komuni |
| Eritema | Komuni |
| Alopeċja | Komuni |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Proteinurija | Komuni |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Tħossok taħraq | Komuni |
| Investigazzjonijiet | Ketoni mkejla fl-awrina | Komuni ħafna |
| Preżenza tal-albumina fl-awrina | Komuni |
| Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm | Komuni |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Fwawar*

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, l-inċidenza ta’ fwawar (34% kontra 4%) u fwawar ta' sħana (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-plaċebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti bħala fwawar jew fwawar ta' sħana, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. sħana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta’ ħruq). Avvenimenti ta’ fwawar għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors tat-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, 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%], uġigħ addominali fin-naħa ta’ fuq [10% kontra 6%], uġigħ addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f’pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate meta mqabbla mal-plaċebo, rispettivament. Reazzjonijiet avversi 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. Erbgħa fil-mija (4%) tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate waqqfu t-trattament minħabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, ġiet osservata f’1% tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

*Funzjoni tal-fwied*

Abbażi ta’ data minn studji kkontrollati bi plaċebo, il-maġġoranza ta’ pazjenti biż-żidiet kellhom transaminases tal-fwied li kienu < 3 darbiet ogħla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal). Iż-żieda fl-inċidenza ta’ żidiet fit-transaminases tal-fwied f’pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate meta mqabbla mal-plaċebo 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 plaċebo u f’6% u 2% tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate. It-twaqqif tat-trattament minħabba żieda fit-transaminases tal-fwied kien ta’ < 1% u kien simili f’pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate jew bi plaċebo. Żidiet fit-transaminases ta’ ≥ 3 darbiet il-ULN b’żidiet fl-istess ħin fil-bilirubina totali ta’ > 2 il-ULN, ma kinux osservati fl-istudji kkontrollati bi plaċebo.

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

*Limfopenija*

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, 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, segwita minn perjodu relattivament stabbli. 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 × 109/L ġie osservat f’< 1% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo u f’6% tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate. Għadd ta’ limfoċiti ta’ < 0.2 × 109/L ġie osservat f’pazjent wieħed ittrattat b’dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ittrattat bi plaċebo.

Fi studji kliniċi (kemm ikkontrollati u mhux ikkontrollati), 41% tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f’dawn l-istudji bħala < 0.91 x 109/L). Limfopenija ħafifa (għadd ta' ≥ 0.8 x 109/L sa < 0.91 x 109/L) kienet osservata fi 28% tal-pazjenti; limfopenja moderata (għadd ta' ≥ 0.5 x 109/L sa < 0.8 x 109/L) persistenti għal mill-inqas sitt xhur kienet osservats fi 11% tal-pazjenti; limfopenija severa (għadd ta' < 0.5 x 109/L) persistenti għal mill-inqas sitt xhur kienet osservata fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-għadd tal-limfoċiti baqgħu < 0.5 x 109/L b’terapija kontinwa.

Barra minn hekk, fi studju prospettiv u mhux ikkontrollat ta’ wara t-tqegħid fis-suq, f’ġimgħa 48 tat-trattament b’dimethyl fumarate (n=185) iċ-ċelluli T CD4+ naqsu b’mod moderat (għadd ta' ≥ 0.2 × 109/L sa < 0.4 × 109/L) jew sever (< 0.2 × 109/L) f’sa 37% jew 6% tal-pazjenti, rispettivament, filwaqt li ċ-ċelluli T CD8+ naqsu b’mod aktar frekwenti b’sa 59% tal-pazjenti b’għadd ta’ < 0.2 × 109/L u 25% tal-pazjenti b’għadd ta’ < 0.1 × 109/L. Fi studji kliniċi kkontrollati u mhux ikkontrollati, pazjenti li waqqfu t-terapija b’dimethyl fumarate bl-għadd ta’ limfoċiti taħt il-limitu t'isfel tan-normal (LLN) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-għadd ta’ limfoċiti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

*Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)*

Ġew irrappurtati każijiet ta’ infezzjonijiet bil-John Cunningham virus (JCV) li jikkawża Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML) b’dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4). PML tista’ tkun fatali jew tirriżulta f’diżabbiltà severa. F’waħda mill-provi kliniċi, pazjent wieħed li kien qed jieħu dimethyl fumarate żviluppa PML fil-kuntest ta’ limfopenija severa fit-tul (l-għadd ta’ limfoċiti kien l-aktar ta' < 0.5 × 109/L għal 3.5 snin), b’riżultat fatali. Fl-ambitu ta’ wara t-tqegħid fis-suq, il-PML seħħet ukoll fil-preżenza ta’ limfopenija moderata u ħafifa (> 0.5 × 109/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-dijanjosi tal-PML, l-għadd taċ-ċelluli T CD8+ instab li kien naqas għal < 0.1 × 109/L, filwaqt li t-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli T CD4+ kien ivarja (minn < 0.05 sa 0.5 × 109/L) u kien jikkorrelata aktar mas-severità globali tal-limfopenija (< 0.5 × 109/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, iżda minkejja dan, PML seħħet ukoll f’pazjenti b’limfopenija ħafifa. Barra minn hekk, il-maġġoranza tal-każijiet tal-PML fl-ambitu ta’ wara t-tqegħid fis-suq seħħew f’pazjenti li kellhom > 50 sena.

*Infezzjonijiet ta’ herpes zoster*

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta’ herpes zoster bl-użu ta’ dimethyl fumarate. Fi studju ta’ estensjoni fit-tul li għadu għaddej, li fih 1 736 pazjent b’MS qed jiġu ttrattati b'dimethyl fumarate, madwar 5% tal-individwi esperjenzaw avveniment wieħed jew aktar ta’ herpes zoster, li minnhom 42% kienu ħfief, 55% kienu moderati u 3% kienu severi. Iż-żmien għall-bidu tal-avveniment mill-ewwel doża ta’ dimethyl fumarate varja minn madwar 3 xhur sa 10 snin. Erba' pazjenti esperjenzaw avvenimenti serji, li kollha kemm huma għaddew. Ħafna individwi, inklużi dawk li esperjenzaw infezzjoni serja ta’ herpes zoster, kellhom għadd ta’ limfoċiti ogħla mil-limitu t’isfel tan-normal. Fil-maġġoranza tal-individwi li kellhom għadd ta’ limfoċiti taħt l-LLN fl-istess ħin, il-limfopenija kienet ikklasifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta’ wara t-tqegħid fis-suq, il-maġġoranza tal-każijiet b'infezzjoni ta’ herpes zoster ma kinux serji u għaddew bit-trattament. Hemm data limitata disponibbli dwar l-għadd ta’ limfoċiti assolut (ALC, absolute lymphocyte count) f’pazjenti b’infezzjoni ta’ herpes zoster fl-ambitu ta’ wara t-tqegħid fis-suq. Iżda meta ġew irrappurtati, ħafna mill-pazjenti esperjenzaw limfopenija moderata (≥ 0.5 × 109/L sa < 0.8 × 109/L) jew severa (< 0.5 × 109/L sa 0.2 × 109/L) (ara sezzjoni 4.4).

*Anormalitajiet tal-laboratorju*

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, il-kejl ta’ ketoni fl-awrina (1+ jew iktar) kien ogħla f’pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate (45%) meta mqabbel mal-plaċebo (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- plaċebo (tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi wara sentejn ta’ 25% kontra 15%, rispettivament) u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde (PTH, parathyroid hormone) żdiedu fil-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate meta mqabbla mal-plaċebo (żieda perċentwali medjana mil-linja bażi wara sentejn ta’ 29% kontra 15%, rispettivament). Il-medja tal-valuri għaż-żewġ parametri baqgħet fil-medda normali.

Dehret żieda temporanja fl-għadd medju ta' eosinofili matul l-ewwel xahrejn ta' terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova open-label li damet 96 ġimgħa, ikkontrollata b’sustanza attiva, u fejn l-individwi ntgħażlu b’mod każwali, pazjenti pedjatriċi b’RRMS (n=7 b’età ta’ 10 snin sa inqas minn 13-il sena u n=71 b’età ta’ 13-il sena sa inqas minn 18-il sena) ġew ittrattati b’120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwita minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament. 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 plaċebo tal-adulti. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż il-kontribut tad-disinn tal-provi kliniċi għal differenzi numeriċi fir-reazzjonijiet avversi bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti.

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

* Ġie rrappurtat uġigħ 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'mod frekwenti b’dimethyl fumarate kienu wġigħ 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'mod frekwenti b’dimethyl fumarate kienu wġigħ orofarinġeali u sogħla.
* Ġiet irrappurtata dismenorrea fi 17% tal-pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate kontra 7% tal-pazjenti ttrattati b’interferon beta-1a.

Fi studju żgħir open-label li dam 24 ġimgħa u mhux ikkontrollat f’pazjenti pedjatriċi b’RRMS ta’ bejn 13 u 17-il sena (120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwita minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-

trattament; popolazzjoni tas-sigurtà, n=22), segwit minn studju ta' estensjoni li dam 96 ġimgħa (240 mg darbtejn kuljum; popolazzjoni tas-sigurtà n=20), il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

F'każijiet irrappurtati ta' doża eċċessiva, is-sintomi deskritti kienu konsistenti mal-profil magħruf tar-reazzjonijiet avversi tal-prodott. M’hemm l-ebda interventi terapewtiċi magħrufa biex itejbu l-eliminazzjoni ta’ fumarat dimetiliku, u lanqas 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: L04AX10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu li permezz tiegħu tegomil fumarate jeżerċita l-effetti terapewtiċi fi sklerożi multipla mhuwiex mifhum b’mod sħiħ. Tegomil fumarate jaġixxi permezz tal-metabolit attiv ewlieni, monomethyl fumarate. Studji ta’ qabel l-użu kliniku jindikaw li r-risponsi farmakodinamiċi ta’ monomethyl 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 ġeni antiossidanti dipendenti fuq Nrf2 fil-pazjenti (eż. NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; [NQO1]).

Effetti farmakodinamiċi

*Effetti fuq is-sistema immunitarja*

Fi studji kliniċi u ta’ qabel l-użu kliniku, dimethyl fumarate wera propjetajiet antinfjammatorji u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (il-metabolit primarju ta’ dimethyl fumarate u tegomil fumarate), naqqsu b’mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immunitarji u l-ħruġ sussegwenti ta’ ċitokini proinfjammatorji b’rispons 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 tal-profili taċ-ċitokini proinfjammatorji (TH1, TH17), u huwa parzjali għall-produzzjoni antinfjammatorja (TH2). 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, l-għadd medju ta’ limfoċiti naqas bħala medja b’madwar 30% mill-valur tal-linja bażi tiegħu matul l-ewwel sena, segwit minn perjodu relattivament stabbli. 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 ċelluli/mm3) kienu mmonitorjati għall-irkupru tal-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 ≥ 0.9 × 109/L) f’Ġimgħa 12 u Ġimgħa 24 li kellhom limfopenija ħafifa, moderata, jew severa fl-RBL huma ppreżentati 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 ċelluli/mm3 mil-linja bażi tal-irkupru (RBL)**

**A graph of a graph showing the growth of a staircase

Description automatically generated with medium confidence**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Numru ta’ pazjenti b’limfopenija ħafifa a li huma f’riskju** | **Linja bażi N=86** | **Ġimgħa 12 N=12** | **Ġimgħa 24 N=4** |
| Proporzjon li jilħaq  LLN (CI ta' 95%) |  | 0.81  (0.71, 0.89) | 0.90  (0.81, 0.96) |

a Pazjenti b’ALC ta' < 910 u ≥ 800 ċelluli/mm3 fl-RBL, minbarra pazjenti b’limfopenija severa fit-tul.

**Tabella 2: 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** | **Ġimgħa 12 N=33** | **Ġimgħa 24 N=17** |
| Proporzjon li jilħaq  LLN (CI ta' 95%) |  | 0.57  (0.46, 0.67) | 0.70  (0.60, 0.80) |

a Pazjenti b’ALC ta' < 800 u ≥ 500 ċelluli/mm3 fl-RBL, minbarra pazjenti b’limfopenija severa fit-tul.

**Tabella 3: 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** | **Ġimgħa 12 N=6** | **Ġimgħa 24 N=4** |
| Proporzjon li jilħaq  LLN (CI ta' 95%) |  | 0.43  (0.20, 0.75) | 0.62  (0.35, 0.88) |

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Tegomil fumarate u dimethyl fumarate jiġu metabolizzati b'mod rapidu minn esterases qabel ma jaslu fiċ-ċirkolazzjoni sistemika għall-istess metabolit attiv, monomethyl fumarate, meta jingħataw mill-ħalq. Ġiet murija l-komparabilità PK ta' tegomil fumarate ma' dimethyl fumarate permezz tal-analiżi ta' esponiment ta' monomethyl fumarate (ara sezzjoni 5.2), għalhekk il-profili ta' effikaċja huma mistennija li jkunu simili. Barra minn hekk, in-natura, ix-xejra u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi rrappurtati miż-żewġ studji kruċjali kta' bijoekwivalenza kienu simili għal tegomil fumarate u dimethyl fumarate.

*Studji kliniċi b'dimethyl fumarate*

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

L-effikaċja (ara tabella 4) u s-sigurtà ntwerew f’pazjenti b’punteġġi tal-expanded disability status scale (EDSS) li jvarjaw minn 0 sa 5 inklużivi, 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 tar-riżonanza manjetika (MRI) li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb il-gadolinium (Gd+). L-istudju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta’ referenza rater-blinded (jiġifieri t-tabib/l-investigatur tal-istudju li evalwaw ir-rispons għat-trattament tal-istudju ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża) ta’ glatiramer acetate.

F’DEFINE, il-pazjenti kellhom il-karatteristiċi tal-linja bażi medjana li ġejjin: età ta’ 39 sena, tul ta’ żmien tal-marda ta' 7.0 snin, punteġġ EDSS 2.0. Barra minn hekk, 16% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 28% kellhom ≥ 2 rikaduti fis-sena ta’ qabel u 42% fil-passat kienu rċevew trattamenti approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 36% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi (numru medju ta’ leżjonijiet Gd+ 1.4).

F'CONFIRM, il-pazjenti kellhom il-karatteristiċi tal-linja bażi medjana li ġejjin: età ta’ 37 sena, tul ta’ żmien tal-marda ta’ 6.0 snin, punteġġ EDSS ta’ 2.5. Barra minn hekk, 17% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 32% kellhom ≥ 2 rikaduti fis-sena ta’ qabel u 30% fil-passat kienu rċevew trattamenti approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 45% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi (numru medju ta’ leżjonijiet Gd+ ta’ 2.4).

Meta mqabbla mal-plaċebo, pazjenti ttrattati b’dimethyl fumarate kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fuq il-punt aħħari primarju fl-istudju DEFINE, il-proporzjon ta’ pazjenti li rkadew wara sentejn; u l-punt aħħari primarju fl-istudju CONFIRM, ir-rata annwalizzata ta' rikaduti (ARR, annualised relapse rate) wara sentejn.

L-ARR għal glatiramer acetate u plaċebo kien 0.286 u 0.401 rispettivament fl-istudju CONFIRM, li jikkorrispondi għal tnaqqis ta' 29% (p=0.013), li hija konsistenti ma’ informazzjoni ta’ preskrizzjoni approvata.

**Tabella 4: Punti aħħarin kliniċi u ta’ MRI għall-istudji DEFINE u CONFIRM**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **DEFINE** | | **CONFIRM** | | |
|  | | **Plaċebo** | **Dimethyl fumarate 240 mg**  **darbtejn kuljum** | **Plaċebo** | **Dimethyl fumarate 240 mg**  **darbtejn kuljum** | **Glatiramer acetate** |
| **Punti aħħarin kliniċia** | | | | | | |
| Nru ta’ pazjenti | | 408 | 410 | 363 | 359 | 350 |
| Rata annwalizzata ta’ rikaduti | | 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 12-il ġimgħa  progressjoni ta’ diżabbiltà kkonfermata | | 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) |
| Proporzjon bi progressjoni ta’ diżabbiltà 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 aħħarin ta’ MRI** b | | |  | | |
| Nru ta’ pazjenti | 165 | 152 | 144 | 147 | 161 |
| Numru medju (medjan) ta’ leżjonijiet T2 ġodda jew leżjonijiet T2 li qed jikbru  fuq perjodu ta' sentejn | 16.5  (7.0) | 3.2  (1.0)\*\*\* | 19.9  (11.0) | 5.7  (2.0)\*\*\* | 9.6  (3.0)\*\*\* |
| Proporzjon medju ta’ leżjonijiet (CI ta' 95%) |  | 0.15  (0.10, 0.23) |  | 0.29  (0.21, 0.41) | 0.46  (0.33, 0.63) |
| Numru medju (medjan) ta'  leżjonijiet Gd f'sentejn | 1.8  (0) | 0.1  (0)\*\*\* | 2.0  (0.0) | 0.5  (0.0)\*\*\* | 0.7  (0.0)\*\* |
| Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%) |  | 0.10  (0.05, 0.22) |  | 0.26  (0.15, 0.46) | 0.39  (0.24, 0.65) |
| Numru medju (medjan) 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 medju ta’ leżjonijiet (CI ta' 95%) |  | 0.28  (0.20, 0.39) |  | 0.43  (0.30, 0.61) | 0.59  (0.42, 0.82) |

aL-analiżijiet kollha tal-punti kliniċi aħħarin 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 open-label li dam 8 snin (ENDORSE) irreġistra 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’dimethly fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li fil-passat kienu ttrattati bil-plaċebo fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċevew trattament b’240 mg darbtejn kuljum fl-istudju ENDORSE. Pazjenti li rċevew it-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 rkadewx. Għal pazjenti li kienu ttrattati darbtejn kuljum b’mod kontinwu fit- 3 studji kollha, l-ARR aġġustat kien 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. Għal pazjenti li fil-passat kienu ttrattati bil-plaċebo, l-ARR aġġustat naqas minn 0.330 (95% CI: 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 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’ Gd. Fuq perjodu ta’ 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.

*Effikacja 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. Minħabba 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 il-Gd jew iktar fuq l-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 għaddejjin bit-terapija, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f’MRI kranjali jew mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb il-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

L-effikaċja ta' tegomil fumarate f'pazjenti pedjatriċi ma ġietx determinata. Madankollu, peress li l-bijoekwivalenza ta’ tegomil fumarate u dimethyl fumarate ġiet murija fl-adulti, huwa antiċipat, abbażi ta’ dawn ir-riżultati, li dożi ekwimolari ta’ tegomil fumarate se jirriżultaw f’livelli simili ta’ esponiment ta’ monomethyl fumarate f’individwi adolexxenti b'RRMS b'età ta' 13 sa 17-il sena, kif osservat f’din il-popolazzjoni b’dimethyl fumarate.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dimethyl fumarate f’pazjenti pedjatriċi 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 b'età ta’ 10 snin sa inqas minn 18-il sena. Mija u ħamsin pazjent intgħażlu b’mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg darbtejn kuljum b'mod orali) jew interferon beta-1a (30 mcg ġol-muskoli darba fil-ġimgħa) għal 96 ġimgħa. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta’ pazjenti ħielsa minn leżjonijiet T2 hyperintense ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f’ġimgħa 96. Il-punt aħħari sekondarju ewlieni kien in-numru ta’ leżjonijiet T2 hyperintense ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f’ġimgħa 96. Qed tiġi ppreżentata l-istatistika deskrittiva peress li l-ebda ipoteżi konfermatorja ma kienet ippjanata minn qabel għall-punt aħħari primarju.

Il-proporzjon ta’ pazjenti fil-popolazzjoni ITT mingħajr leżjonijiet T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba kif deher fl-MRI f’ġimgħa 96, meta mqabbel mal-linja bażi, kien 12.8% għal dimethyl fumarate kontra 2.8% fil-grupp ta' interferon beta-1a. In-numru medju ta’ leżjonijiet T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba f’Ġimgħa 96, meta mqabbel mal-linja bażi, aġġustat għan-numru ta’ leżjonijiet T2 u għall-età fil-linja bażi (popolazzjoni ITT minbarra pazjenti mingħajr kejl bl-MRI) kien 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-tmiem tal-perjodu ta’ studju open-label ta’ 96 ġimgħa.

Il-profil tas-sigurtà f’pazjenti pedjatriċi (b’età minn 13-il sena sa inqas 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 Proprjetajiet farmakokinetiċi**

Studji kliniċi b'tegomil fumarate

Il-programm ta' żvilupp kliniku b'kapsuli ibsin ta' tegomil fumarate jinkludi erba' studji farmakokinetiċi f'individwi adulti f'saħħithom.

L-istudju inizjali ppermetta l-karatterizzazzjoni ta' medda ta' doża ta' tegomil fumarate sigura, id-deskrizzjoni tal-metaboliżmu tal-bniedem, u l-għażla ta' formulazzjoni farmaċewtika finali għall-istudji kruċjali ta' bijoekwivalenza sussegwenti.

It-tliet studji kruċjali ta' bijoekwivalenza saru taħt diversi tipi ta' kundizzjonijiet tal-ikel. It-tliet studji kollha kienu ta' disinn simili u saru f'popolazzjonijiet simili ta' studji ta' individwi rġiel u nisa f'saħħithom.

Tegomil fumarate mogħti mill-ħalq jgħaddi minn idrolisi presistemika mgħaġġla minn esterases u jinbidel għall-metabolit attiv primarju tiegħu, monomethyl fumarate, u l-metaboliti inattivi. Tegomil fumarate mhuwiex kwantifikabbli fil-plażma wara l-għoti orali. Għalhekk, il-valutazzjonijiet kollha tal-bijoekwivalenza b'tegomil fumarate saru b'konċentrazzjonijiet ta' monomethyl fumarate fil-plażma.

Valutazzjoni farmakokinetika evalwat l-esponiment ta' monomethyl fumarate wara għoti orali ta' 348 mg tegomil fumarate u 240 mg dimethyl fumarate. Saru studji ta’ bijoekwivalenza b’tegomil fumarate f’kundizzjonijiet ta’ sawm, kontenut ta' xaħam baxx u ammont ta' kaloriji baxx (ekwivalenti għal ikla ħafifa jew snack) u f’kundizzjonijiet ta' kontenut ta' xaħam għoli u ammont ta' kaloriji għoli. Tegomil fumarate huwa mistenni li jipprovdi profil ta' effikaċja u sigurtà ġenerali simili għal dimethyl fumarate.

Assorbiment

Billi l-kapsuli ibsin gastroreżistenti ta' tegomil fumarate fihom pilloli żgħar, li huma protetti minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel jinħallu fl-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħa). It-Tmax medjan ta’ monomethyl fumarate mal-għoti tal-kapsuli ibsin ta’ tegomil fumarate huwa ta’ sagħtejn (medda 0.75 sa 5.0 sigħat), meta tegomil fumarate jingħata fi stat ta' sawm, u 4.67 sigħat (medda ta’ 0.67 sa 9.0 sigħat), meta tegomil fumarate jingħata wara l-ikel. Wara doża waħda ta' 348 mg mogħtija f'kundizzjoni ta' sawm jew wara l-ikel, il-konċentrazzjoni massima medja ta' monomethyl fumarate (Cmax) kienet 2 846.12 ng/mL u 1 443.49 ng/mL, rispettivament. Il-firxa totali ta' esponiment ta' monomethyl fumarate (jiġifieri AUC0-inf) f'kundizzjoni ta' sawm jew wara ikla kienet ta' 3 693.05 ng/mL\*h u 3 086.56 ng/mL\*h f'individwi f'saħħithom. B’mod ġenerali, is-Cmax u l-AUC ta' monomethyl fumarate żdiedu bejn wieħed u ieħor b’mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (174.2 mg sa 348.4 mg ta' doża waħda ta' tegomil fumarate).

Tegomil fumarate għandu jittieħed mal-ikel minħabba tollerabilità mtejba fir-rigward ta’ fwawar jew avvenimenti avversi gastrointestinali (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' monomethyl fumarate wara l-għoti 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 kien inqas minn 25% u ma kienx jiddependi fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, tegomil fumarate jiġi metabolizzat estensivament minn esterases, li huma preżenti kullimkien fil-passaġġ gastrointestinali, fid-demm u fit-tessut, qabel ma jilħaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-metaboliżmu permezz ta' esterase ta' tegomil fumarate jipproduċi monomethyl fumarate, il-metabolit attiv, u tetraethylene glycol bħala l-metabolit inattiv ewlieni. L-esponiment medju għal tetraethylene glycol (TTEG; kif imkejjel b'AUC0-t) jaqbeż b'mod modest l-esponiment medju ta' monomethyl fumarate b'madwar 22%. Fil-bnedmin, il-monomethyl-fumaryl-tetraethylene glycol ester tal-fumaric acid (FA-TTEG-MMF) u fumaryl tetraethylene glycol (FA-TTEG) ġew identifikati bħala metaboliti minuri temporanji fil-plażma fil-firxa ng/mL. Data *in vitro* li tuża frazzjonijiet S9 tal-fwied tal-bniedem tissuġġerixxi metaboliżmu rapidu għal fumaric acid, tetraethylene glycol u monomethylfumarate, rispettivament.

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

Eliminazzjoni

Monomethyl fumarate jiġi eliminat prinċipalment bħala diossidu tal-karbonju fl-arja meta wieħed jieħu nifs 'il barra, bi traċċi biss irkuprati fl-awrina. Il-half-life terminali ta’ monomethyl fumarate hi qasira (madwar siegħa) u l-ebda monomethyl fumarate li jkun qed jiċċirkola ma nstab wara 24 siegħa fil-maġġoranza tal-individwi.

L-akkumulazzjoni tal-mediċina oriġinali jew ta’ monomethyl fumarate mhix mistennija b’dożi multipli ta’ tegomil fumarate fil-kors terapewtiku.

Tetraethylene glycol (TTEG) jiġi eliminat mill-plażma b'half-life terminali medja±SD ta' 1.18 ± 0.12 sigħat. Tetraethylene glycol jiġi eliminat prinċipalment fl-awrina.

Linearità

L-esponiment għal monomethyl fumarate jiżdied b'mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża b'dożi singoli ta' tegomil fumarate fil-medda tad-doża studjata ta' 174.2 mg sa 348.4 mg, li tikkorrispondi għal medda tad-doża ta' dimethyl fumarate ta' 120 mg sa 240 mg.

Il-linearità tad-doża b'formulazzjonijiet ta' dimethyl fumarate orali wriet li l-esponiment assoċjat għal monomethyl fumarate jiżdied b’mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża b’dożi singoli u dożi multipli fil-medda tad-doża studjata ta’ 49 mg sa 980 mg.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta’ pazjenti speċjali

Abbażi tar-riżultati tal-analiżi ta’ varjazzjoni (ANOVA), il-piż tal-ġisem hu l-kovarjant ewlieni tal-esponiment għal monomethyl fumarate (skont is-Cmax 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’ monomethyl fumarate. Il-farmakokinetika f’pazjenti li kellhom 65 sena u iktar ma ġietx studjata.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil farmakokinetiku ta' monomethyl fumarate wara l-għoti ta' tegomil fumarate ma ġiex studjat. 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 kienet konsistenti ma’ dik li ġiet osservata fil-passat f’pazjenti adulti (Cmax: 2.00 ± 1.29 mg/L; AUC0-12hr: 3.62 ± 1.16 h.mg/L, li tikkorrispondi għal AUC ġenerali ta’ kuljum ta’ 7.24 h.mg/L).

Billi l-bijoekwivalenza ta’ tegomil fumarate u dimethyl fumarate ġiet murija fl-adulti, huwa antiċipat, abbażi ta’ dawn ir-riżultati, li dożi ekwimolari ta’ tegomil fumarate se jirriżultaw f’livelli ta’ esponiment simili ta’ monomethyl fumarate f’individwi adolexxenti b'RRMS ta’ bejn 13 u 17-il sena, kif osservat f’din il-popolazzjoni b’dimethyl fumarate.

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma saritx evalwazzjoni tal-farmakokinetika f'individwi b'indeboliment tal-kliewi.

*Indeboliment tal-fwied*

Billi tegomil fumarate u monomethyl fumarate huma metabolizzati minn esterases, mingħajr l-involviment tas-sistema CYP450, ma saritx evalwazzjoni tal-farmakokinetika f’individwi b’indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

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

Mutaġenesi

Ma sarux studji dwar it-tossiċità fuq il-ġeni b'tegomil fumarate.

Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate kellhom riżultat negattiv f’sensiela ta’ assaġġi *in vitro* (Ames, aberrazzjoni kromożomika f’ċelluli mammiferi). Dimethyl fumarate kellu riżultat negattiv fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu fil-firien.

Il-metabolit tal-bniedem FA-TTEG-MMF kellu riżultat negattiv f'AMES u f'assaġġ *in vivo* kombinat tal-mikronukleu u kometa fil-far.

Data ppubblikata dwar il-metabolit tal-bniedem TTEG tqieset bħala negattiva f'firxa ta' studji *in vitro* dwar il-mutaġeniċità u ċ-ċitoġenetiċità. Barra minn hekk, żewġ assaġġi tal-mikronukleu fil-ġrieden (i.p.) u l-firien (p.o.), rispettivament, urew riżultati negattivi sa 5 g/kg.

Karċinoġenesi

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'tegomil fumarate.

Studji dwar il-karċinoġeneċità ta’ dimethyl fumarate saru għal perjodu ta’ sentejn fil-ġrieden u l-firien. Dimethyl fumarate ngħata mill-ħalq f’dożi ta’ 25, 75, 200 u 400 mg/kg/jum fil-ġrieden, u f’dożi ta’ 25, 50, 100, u 150 mg/kg/jum fil-firien.

Fil-ġrieden, l-inċidenza ta’ karċinoma tubulari tal-kliewi żdiedet b’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 b’doża ta’ 100 mg/kg/jum, esponiment ta’ madwar darbtejn ogħla 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 fil-ġrieden f’esponiment ekwivalenti għad-doża rakkomandata fil-bniedem, u fil-firien taħt l-esponiment għad-doża rakkomandata fil-bniedem (abbażi tal-AUC). Il-parti ta' quddiem tal-istonku f'annimali gerriema m'għandhiex kontroparti tal-bniedem.

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'TTEG. Reviżjoni tal-letteratura ppubblikata dwar ethylene glycols b'piż molekulari baxx ikkonkludiet, li r-riskju ta' karċinoġeniċità għal TTEG huwa baxx abbażi tan-nuqqas ta' neoplażmi u formazzjoni ta' tumur fi studji kroniċi dwar annimali gerriema b'ethylene glycol u diethylene glycol, rispettivament.

Tossikoloġija

Fi studju ta’ tossikoloġija komparattiv ta’ 90 jum fil-firien ttrattati b'tegomil fumarate u dimethyl fumarate kienu osservati bidliet fl-istonku (tħaxxin fokali/multifokali; iperplażija epiteljali mhux glandulari), fil-kliewi (basofilja/vakwolazzjoni tubulari) u fil-frixa (apoptożi taċ-ċelluli aċinari) u dawn kienu osservati f'annimali ttrattati b'tegomil fumarate u dimethyl fumarate f'inċidenza u severità simili. Is-sejbiet kollha relatati ma' tegomil fumarate kienu riversibbli fl-aħħar ta' perjodu ta' rkupru ta' 28 jum ħlief għall-apoptożi taċ-ċelluli aċinari ta' severità minima fil-frixa tan-nisa fi gruppi li rċevew tegomil fumarate u dimethyl fumarate. L-inċidenza ta' apoptożi taċ-ċelluli aċinari fil-frixa fi tmiem l-irkupru kienet aktar baxxa f'annimali ttrattati b'tegomil fumarate.

Studju tat-tossikoloġija ġol-vini ta’ 28 jum b’metaboliti tal-bniedem FA-TTEG-MMF u FA-TTEG ma wera l-ebda effett avvers f'esponiment li jikkorrispondi għal 8 – 9.7 darbiet is-Cmax fl-MRHD ta’ tegomil fumarate.

Saru studji b'dimethyl fumarate f’annimali 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 ta’ tossiċità kronika fil-klieb sar bl-għoti orali tal-kapsula ta’ dimethyl fumarate.

Tibdil fil-kliewi ġie osservat wara għoti orali ripetut ta’ dimethyl fumarate fil-ġrieden, fil-firien, fil-klieb, u fix-xadini. Ir-riġenerazzjoni epiteljali tubulari tal-kliewi, li tissuġġerixxi ħsara, ġiet osservata fl-ispeċi kollha. Iperplażja tubulari tal-kliewi ġiet osservata fil-firien b’dożaġġ tul ħajjithom (studju li dam sentejn). Fil-klieb li rċevew dożi orali kuljum ta’ dimethyl fumarate għal 11-il xahar, il-marġni kkalkulata għal atrofija kortikali ġiet osservata f’livell ta’ 3 darbiet id-doża rakkomandata, abbażi tal-AUC. Fix-xadini li rċevew dożi orali kuljum ta’ dimethyl fumarate għal 12-il xahar, ġiet osservata nekrożi ta’ ċellula waħda f’livell ta’ darbtejn id-doża rakkomandata, abbażi tal-AUC. Fibrożi interstizjali u atrofija kortikali ġew osservati f’livell li kien 6 darbiet id-doża rakkomandata, abbażi tal-AUC. Ir-rilevanza ta’ dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Fit-testikoli, ġiet osservata deġenerazzjoni tal-epitelju seminiferuż fil-firien u fil-klieb. Is-sejbiet ġew osservati f’bejn wieħed u ieħor id-doża rakkomandata fil-firien u 3 darbiet id-doża rakkomandata fil-klieb (abbażi tal-AUC). Ir-rilevanza ta’ dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Is-sejbiet fil-parti ta' quddiem tal-istonku tal-ġrieden u l-firien kienu jikkonsistu f'iperplażja epiteljali skwamuża u iperkeratożi; infjammazzjoni; u papilloma taċ-ċelluli skwamużi u karċinoma fi studji ta' 3 xhur jew itwal fit-tul tagħhom. Il-parti ta' quddiem tal-istonku tal-ġrieden u l-firien m'għandhiex kontroparti tal-bniedem.

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'tegomil fumarate.

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-ogħla doża ttestjata (mill-inqas darbtejn id-doża rakkomandata abbażi tal-AUC). Għoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien nisa f'doża ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum qabel u waqt it-tgħammir, u sa Jum 7 tat-tqala, ikkaġuna tnaqqis fin-numru ta’ stadji estruwi kull 14-il jum u żied in-numru ta’ annimali b’diestru imtawwal fl-ogħla doża ttestjata (11-il darba d-doża rakkomandata abbażi tal-AUC).

Madankollu, dan it-tibdil ma affettwax il-fertilità jew in-numru ta’ feti vijabbli li ġew prodotti.

Intwera li dimethyl fumarate jaqsam il-membrana tal-plaċenta għal ġod-demm tal-fetu fil-firien u fil-fniek, bi proporzjonijiet ta’ konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-fetu mqabbla ma’ dawk tal-omm ta’ 0.48 sa 0.64 u 0.1 rispettivament. Ma ġiet osservata l-ebda formazzjoni difettuża fi kwalunkwe doża ta’ dimethyl fumarate fil-firien jew fil-fniek. L-għoti ta’ dimethyl fumarate f’dożi orali ta’ 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien tqal matul il-perjodu ta’ organoġenesi rriżulta f’effetti avversi materni f’doża li kienet 4 darbiet id-doża rakkomandata abbażi tal-AUC, u piż baxx tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni (metatarsali u falanġi tar-riġlejn ta’ wara) f’doża li kienet 11-il darba d-doża rakkomandata abbażi tal-AUC. Il-piż iktar baxx tal-ġisem tal-fetu u d-dewmien fl-ossifikazzjoni kienu kkunsidrati li huma sekondarji għat-tossiċità materna (tnaqqis fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel).

L-għoti orali ta’ dimethyl fumarate f’dożi ta’ 25, 75, u 150 mg/kg/jum lil fniek tqal matul l-organoġenesi ma kellu l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijo-fetali u rriżulta fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm f’doża li kienet 7 darbiet id-doża rakkomandata u żied l-inċidenza ta' abort f’doża li kienet 16-il darba d-doża rakkomandata abbażi tal-AUC.

L-għoti orali ta’ dimethyl fumarate f’dożi ta’ 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien matul it-tqala u t- treddigħ irriżulta f’piż tal-ġisem iktar baxx fil-frieħ F1, u dewmien fil-maturazzjoni sesswali fi rġiel F1 f’doża li kienet 11-il darba d-doża rakkomandata abbażi tal-AUC. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità fil-frieħ F1. Il-piż tal-ġisem iktar baxx tal-frieħ kien ikkunsidrat li hu sekondarju għat-tossiċità fuq l-omm.

Tossiċità f’annimali żgħar

Ma sar l-ebda studju dwar it-tossiċità f'annimali żgħar b'tegomil fumarate.

Żewġ studji dwar it-tossiċità f’firien żgħar fl-età b’għoti orali ta’ dimethyl fumarate kuljum mill-jum ta’ wara t-twelid (PND, post-natal day) 28 sa PND 90 sa 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’annimali adulti. Fl-ewwel studju, dimethyl fumarate ma affettwax l-iżvilupp, l-imġiba newroloġika jew il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa sal-ogħla doża ta’ 140 mg/kg/jum (madwar 4.6 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem, abbażi ta’ data limitata tal-AUC f’pazjenti pedjatriċi). Bl-istess mod, ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi u l-organi aċċessorji tal-irġiel sal-ogħla doża 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-doża 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-għoti orali ta’ diroximel fumarate, fumaric ester ieħor 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-doża pedjatrika rakkomandata. Hi possibbli relazzjoni bejn l-effetti fuq l-għadam u piż tal-ġisem aktar baxx, iżda l-involviment 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Kontenut tal-kapsula (pilloli żgħar b’kisja enterika)

Microcrystalline cellulose (E460i)

Croscarmellose sodium (E466)

Talc

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E470b)

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Titanium dioxide (E171)

Triethyl citrate (E1505)

Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) tifrix ta' 30%

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Macrogol

Iron oxide, isfar (E172)

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina (E428)

Titanium dioxide (E171)

Brilliant Blue FCF (E133)

Stampar tal-kapsula (linka bajda)

Shellac

Potassium hydroxide

Titanium dioxide (E171)

Propylene glycol (E1520)

**6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Fliexken tal-HDPE

30 xahar.

Folji tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Sentejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Fliexken tal-HDPE

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

Folji tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 ºC.

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

Fliexken tal-HDPE

Fliexken b'tgħotjien tal-polypropylene reżistenti għat-tfal u bott żgħir tad-dessikant (bott wieħed żgħir għal 174 mg u żewġ bottijiet żgħar għal 348 mg).

174 mg kapsuli gastroreżistenti: flixkun ta' 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti

348 mg kapsuli gastroreżistenti: fliexken ta' 56 jew 168 (3x56) kapsula iebsa gastroreżistenti

Tiblax il-bott(ijiet) żgħir/żgħar tad-dessikant.

Folja tal-oPA/Auminium/PVC-Aluminium

174 mg kapsuli gastroreżistenti: pakketti ta' 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti.

348 mg kapsuli gastroreżistenti: pakketti ta' 56 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-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

Tel: +34 93 475 96 00

E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/001

EU/1/25/1947/002

EU/1/25/1947/003

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-**ĦRUĠ **TAL-LOTT**

**B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. kundizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu sigur u effettiv tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Pharmadox Healthcare Ltd

KW20A Kordin Industrial Park

Paola PLA 3000

Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD

17 Athinon street, Ergates Industrial Area

2643 Ergates Lefkosia

Ċipru

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L

Avinguda De Barcelona 69,

08970 Sant Joan Despi Barcelona

Spanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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 EFFIKAĊI 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’ farmakoviġilanza 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA - FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

14-il kapsula iebsa gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tiblax il-bott żgħir tad-dessikant. Il-bott żgħir għandu jibqa' fil-flixkun sakemm jingħataw il-kapsuli kollha.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

RIULVY 174 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA - FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

14-il kapsula iebsa gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tiblax il-bott żgħir tad-dessikant. Il-bott żgħir għandu jibqa' fil-flixkun sakemm jingħataw il-kapsuli kollha.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA - FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

14-il kapsula iebsa gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 ºC.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

RIULVY 174 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA - FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

56 kapsula iebsa gastroreżistenti

168 kapsula iebsa gastroreżistenti (3x56)

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tiblax il-bott żgħir tad-dessikant. Il-bott żgħir għandu jibqa' fil-flixkun sakemm jingħataw il-kapsuli kollha.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

RIULVY 348 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA - FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

56 kapsula iebsa gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tiblax il-bottijiet żgħar tad-dessikant. Il-bottijiet żgħar għandhom jibqgħu fil-flixkun sakemm jingħataw il-kapsuli kollha.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA - FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta’ tegomil fumarate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti

56 kapsula iebsa gastroreżistenti

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINĦAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 ºC.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/25/1947/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

RIULVY 348 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

tegomil fumarate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti**

**RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti**

tegomil fumarate

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X'inhu RIULVY u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu RIULVY
3. Kif għandek tieħu RIULVY
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen RIULVY
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **X'inhu RIULVY u għalxiex jintuża**

**X'inhu RIULVY**

RIULVY huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva **tegomil fumarate**.

**Għalxiex jintuża RIULVY**

RIULVY jintuża għat-trattament ta’ sklerożi multipla (MS, multiple sclerosis) 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, central nervous system), inklużi l-moħħ u s-sinsla tad-dahar. MS li tirkadi u tbatti hi kkaratterizzata minn attakki ripetuti (rikaduti) tas-sintomi tas-sistema nervuża. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal ieħor, iżda tipikament jinkludu diffikultajiet biex timxi, tħossok żbilanċjat u diffikultajiet fil-vista (eż. vista mċajpra jew doppja). Dawn is-sintomi jistgħu għaddu jkompletament meta r-rikaduta tgħaddi, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

**Kif jaħdem RIULVY**

RIULVY jidher li jaħdem billi jwaqqaf is-sistema tad-difiża tal-ġisem milli tagħmel ħsara lil moħħok u lis-sinsla tad-dahar. Dan jista’ wkoll jgħin biex jittardja l-aggravar futur tal-MS tiegħek.

# X'għandek tkun taf qabel ma tieħu RIULVY

# Tiħux RIULVY

* + **jekk inti allerġiku għal tegomil fumarate, sustanzi relatati (imsejħa fumarates jew esteri tal-fumaric acid)** jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
  + jekk ikun hemm suspett li inti tbati minn xi infezzjoni rari fil-moħħ imsejħa lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) jew jekk ġie kkonfermata li tbati minn PML.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

RIULVY jista' jaffettwa **l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm tiegħek**, il-**kliewi** tiegħek u l-**fwied**. Qabel tibda RIULVY, it-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demm biex jgħodd in-numru ta’ ċelluli bojod tad- demm tiegħek u se jiċċekkja li l-kliewi u l-fwied jkunu qed jaħdmu kif suppost. It-tabib tiegħek se jittestjak għal dawn l-affarijiet perjodikament matul it-trattament. Jekk in-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm tiegħek jonqos matul it-trattament, it-tabib tiegħek jista’ jikkunsidra testijiet addizzjonali jew iwaqqaf it-trattament tiegħek.

Jekk temmen li l-MS tiegħek sejra għall-agħar (eż. dgħufija jew bidliet fil-vista) jew jekk tinnota xi sintomi ġodda, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għax dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta’ infezzjoni rari tal-moħħ imsejħa PML. PML hi kundizzjoni serja li tista’ twassal f’diżabbiltà severa jew mewt.

**Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tieħu RIULVY jekk inti għandek:

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

Herpes zoster (ħruq ta’ Sant’Antnin) tista’ sseħħ bit-trattament b'RIULVY. F’xi każijiet, seħħew komplikazzjonijiet serji. **Għandek tinforma lit-tabib tiegħek** immedjatament jekk tissuspetta li għandek kwalunkwe sintomu tal-ħruq ta’ Sant’Antin.

Disturb tal-kliewi rari iżda serju msejjaħ sindrome ta’ Fanconi ġie rrappurtat b’mediċina li fiha dimethyl fumarate, flimkien ma’ esteri oħra tal-fumaric acid, li tintuża biex tittratta l-psorjasi (marda tal-ġilda). Jekk qed tinnota li qed tgħaddi iktar awrina, tħossok aktar bil-għatx u tixrob aktar min-normal, il-muskoli tiegħek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliċiment ikollok l-uġigħ, kellem lit-tabib tiegħek kemm jista’ jkun malajr biex dawn ikomplu jiġu investigati.

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt l-13 snin minħabba li m’hemm l-ebda data disponibbli dwar dan il- grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u RIULVY**

**Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek** jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, b’mod partikolari:

* + mediċini li fihom **esteri tal-fumaric acid** (fumarates) li jintużaw għat-trattament ta’ psorjasi;
  + **mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja tal-ġisem,** li jinkludu **kimoterapija**, **immunosoppressanti** jew **mediċini oħrajn li jintużaw għat-trattament ta’ MS**;
  + **mediċini li jaffettwaw il-kliewi, li jinkludu** xi **antibijotiċi** (li jintużaw għat-trattament ta’ infezzjonijiet), “**pilloli tal-awrina**” (*dijuretiċi*), **ċerti tipi ta’ pilloli kontra l-uġigħ** (bħal ibuprofen u mediċini simili oħrajn kontra l-infjammazzjonijiet u mediċini li jinxtraw mingħajr riċetta tat- tabib) u mediċini li fihom il-**lithium**;
  + jekk tieħu RIULVY 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*).

**RIULVY mal-alkoħol**

Il-konsum ta’ iktar minn ammont żgħir (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 jittieħed RIULVY, għax l-alkoħol jista’ jinteraġixxi ma’ din il-mediċina. Dan jista’ jikkawża infjammazzjoni tal-istonku (*gastrite*), speċjalment f’nies li diġà huma suxxettibbli għal gastrite.

**Tqala u treddigħ**

Tqala

Hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti ta’ din il-mediċina fuq it-tarbija fil-ġuf jekk tintuża waqt it-tqala. M’għandekx tuża l-mediċina jekk inti tqila ħlief jekk tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek u jekk din il-mediċina hija meħtieġa b’mod ċar għalik.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva ta’ RIULVY tgħaddix fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk għandekx twaqqaf it-treddigħ, jew jekk għandekx tieqaf tuża RIULVY. Dan jinvolvi l-bilanċ bejn il-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

RIULVY mhuwiex mistenni li jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq u tuża magni.

**RIULVY fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull kapsula, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

# Kif għandek tieħu RIULVY

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

**Doża tal-bidu:**

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta’ 174 mg darbtejn kuljum.

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

**Doża regolari:**

Id-doża ta' manteniment rakkomandata hija ta' 348 mg darbtejn kuljum.

RIULVY huwa għall-użu orali.

Ibla’ kull kapsula sħiħa, ma’ ftit ilma. Taqsamx, tfarrakx, tħollx, issofx u tomgħodx il-kapsula għax dan jista’ jżid xi effetti sekondarji.

Ħu RIULVY mal-ikel – dan jista’ jgħin biex inaqqas xi wħud mill-effetti sekondarji komuni ħafna (imniżżla fis-sezzjoni 4).

**Jekk tieħu RIULVY aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tieħu RIULVY**

Jekk tinsa tieħu jew taqbeż doża, **m’għandekx tieħu doża doppja.**

Tista' tieħu d-doża li tkun insejt tieħu jekk tħalli mill-inqas 4 sigħat bejn id-dożi. Inkella stenna sad-doża li jmiss tiegħek ippjanata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

1. **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Effetti sekondarji serji**

**PML u għadd baxx ta' limfoċiti**

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

RIULVY jista’ jbaxxi l-għadd ta’ limfoċiti (tip ta’ ċelluli bojod tad-demm). Li jkollok għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm jista’ jżid ir-riskju tiegħek ta’ infezzjoni, li jinkludi r-riskju ta’ infezzjoni rari fil-moħħ li tissejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). PML tista’ twassal f’diżabbiltà severa jew mewt. PML seħħet wara sena sa 5 snin ta’ trattament u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod tad-demm 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 ogħla jekk fil-passat ħadt mediċina li tikkawża l-indeboliment tal-funzjonalità tas-sistema immunitarja 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 fil-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 għaddej bit-trattament, huwa importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun. Tkellem ukoll mas-sieħeb/sieħba tiegħek jew ma' dawk li jieħdu ħsiebek u infurmahom dwar it-trattament tiegħek. Jistgħu jindunaw b'sintomi li forsi inti ma tkunx konxju tagħhom.

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

**Reazzjonijiet allerġiċi severi**

Il-frekwenza ta’ reazzjonijiet allerġiċi severi ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli (mhux magħrufa).

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

* nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-ħalq jew fl-ilsien *(anġjoedema)*
* tħarħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta’ nifs *(dispnea, ipossija)*
* sturdament u li tintilef minn sensik *(pressjoni baxxa)*

allura dan jista’ jirrappreżenta reazzjoni allerġika severa *(anafilassi)*

 **Għandek tieqaf tieħu RIULVY u ċċempel lil tabib immedjatament**

**Effetti sekondarji oħrajn**

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10)

* wiċċek jiħmar jew ġismek tħossu sħun, jaħraq, jaħraq ħafna jew bil-ħakk *(fwawar)*
* ippurgar artab *(dijarea)*
* tħossok imdardar *(dardir)*
* uġigħ fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku

 **Li tieħu l-mediċina tiegħek mal-ikel** jista’ jgħin biex jonqsu l-effetti sekondarji msemmija hawn fuq

Sustanzi msejħa ketoni, li huma magħmula b’mod naturali fil-ġisem, jidhru b’mod komuni ħafna fit-testijiet tal-awrina meta tkun qed tieħu RIULVY.

**Kellem lit-tabib tiegħek** dwar kif timmaniġġja dawn l-effetti sekondarji. It-tabib tiegħek jista’ jnaqqas id-doża tiegħek. Tnaqqasx id-doża tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

* infjammazzjoni tal-kisja tal-imsaren (*gastroenterite*)
* tirremetti *(rimettar)*
* indiġestjoni (*dispepsja*)
* infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (*gastrite*)
* disturb gastrointestinali
* sensazzjoni ta’ ħruq
* fwawar ta' sħana, tħoss is-sħana
* ġilda bil-ħakk (*prurite*)
* raxx
* tbajja’ roża jew ħomor fuq il-ġilda (*eritema*)
* telf ta’ xagħar *(alopeċja)*

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

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

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

* reazzjonijiet allerġiċi (*sensittività eċċessiva)*
* tnaqqis fil-plejtlits tad-demm

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

* infjammazzjoni tal-fwied u żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (*ALT jew AST flimkien mal-bilirubina)*

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

* herpes zoster (ħruq ta’ Sant’Antnin) b’sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk jew uġigħ 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 nuqqas ta' sensazzjoni, ħakk jew irqajja’ ħomor b’uġigħ sever
* tnixxija mill-imnieħer (*rinorrea*)

**Tfal (minn 13-il sena ’l fuq) u adolexxenti**

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

Xi effetti sekondarji kienu rrappurtati b’mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adolexxenti milli fl-adulti, eż. uġigħ ta’ ras, uġigħ fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku, rimettar, uġigħ fil-gerżuma, sogħla, u ċikli mestruwali bl-uġigħ.

**Rappurtar ta' effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

# Kif taħżen RIULVY

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun jew il-folja u l-kartuna wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Għall-fliexken tal-HDPE: Tiblax il-bottijiet żgħar tad-dessikant. Il-bott żgħir/bottijiet żgħar għandu jibqa’/għandhom jibqgħu fil-flixkun sakemm jingħataw il-kapsuli kollha.

Għall-fliexken tal-HDPE: Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-folja tal-Alu-Alu: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X'fih RIULVY**

* Is-sustanza attiva hitegomil fumarate.

RIULVY 174 mg: Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta' tegomil fumarate.

RIULVY 348 mg: Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta' tegomil fumarate.

* Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose (E461i), croscarmellose sodium (E466) (essenzjalment “ħielsa mis-sodium”, irreferi għal sezzjoni 2), talc, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470c), talc, hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), triethyl citrate (E1505), methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1), poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol, gelatin (E428), titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133), yellow iron oxide (E172), Shellac, potassium hydroxide, propylene glycol (E1520).

**Kif jidher RIULVY u l-kontenut tal-pakkett**

Fliexken tal-HDPE

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma bojod opaki u blu ċari opaki u stampati b''174', u huma disponibbli f'pakketti li fihom 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti b'bott żgħir tad-dessikant wieħed għal kull flixkun.

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma blu ċari opaki u stampati b''348', u huma disponibbli f'pakketti li fihom 56 jew 168 kapsula iebsa gastroreżistenti b'żewġ bottijiet żgħar tad-dessikant għal kull flixkun.

Tiblax il-bott(ijiet) żgħir/żgħar tad-dessikant.

Folja tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma bojod opaki u blu ċari opaki u stampati b''174', u huma disponibbli f'pakketti li fihom 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti.

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma blu ċari opaki u stampati b''348', u huma disponibbli f'pakketti li fihom 56 kapsula iebsa gastroreżistenti.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

Tel: +34 93 475 96 00

E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

**Manifattur**

Pharmadox Healthcare Ltd

KW20A Kordin Industrial Park

Paola PLA 3000

Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD

17 Athinon street, Ergates Industrial Area

2643 Ergates Lefkosia

Ċipru

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

Tel: +34 93 475 96 00

E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien Neuraxpharm** Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95 | **Lietuva**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Tel:+34 93 475 96 00 |
| **България**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Teл.: +34 93 475 96 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Neuraxpharm France  Tél/Tel: +32 474 62 24 24 |
| **Česká republika**  Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  Tel:+420 739 232 258 | **Magyarország**  Neuraxpharm Hungary Kft.  Tel.: +36 (30) 542 2071 |
| **Danmark**  Neuraxpharm Sweden AB  Tlf: +46 (0)8 30 91 41  (Sverige) | **Malta**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Tel:+34 93 475 96 00 |
| **Deutschland**  neuraxpharm Arzneimittel GmbH  Tel: +49 2173 1060 0 | **Nederland**  Neuraxpharm Netherlands B.V  Tel: +31 70 208 5211 |
| **Eesti**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Tel:+34 93 475 96 00 | **Norge**  Neuraxpharm Sweden AB  Tlf: +46 (0)8 30 91 41  (Sverige) |
| **Ελλάδα**  Brain Therapeutics ΙΚΕ  Τηλ: +302109931458 | **Österreich**  Neuraxpharm Austria GmbH  Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40 |
| **España**  Neuraxpharm Spain, S.L.U.  Tel: +34 93 475 96 00 | **Polska**  Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.  Tel.: +48 783 423 453 |
| **France**  Neuraxpharm France  Tél: +33 1.53.63.42.90 | **Portugal**  Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda  Tel: +351 910 259 536 |
| **Hrvatska**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  T  +34 93 602 24 21  **Ireland**  Neuraxpharm Ireland Ltd.  Tel: +353 1 428 7777 | **România**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Tel: +34 93 475 96 00  **Slovenija**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  T +34 93 475 96 00 |
| **Ísland**  Neuraxpharm Sweden AB  Sími: +46 (0)8 30 91 41  (Svíþjóð) | **Slovenská republika**  Neuraxpharm Slovakia a.s.  Tel: +421 255 425 562 |
| **Italia**  Neuraxpharm Italy S.p.A.  Tel: +39 0736 980619 | **Suomi/Finland**  Neuraxpharm Sweden AB  Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41  (Ruotsi/Sverige) |
| **Κύπρος**  Brain Therapeutics ΙΚΕ  Τηλ: +302109931458 | **Sverige**  Neuraxpharm Sweden AB  Tel: +46 (0)8 30 91 41 |
| **Latvija**  Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.  Tel: +34 93 475 96 00 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

[https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).