

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastroreżistenti (kapsula gastroreżistenti)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin gastroreżistenti ħodor jagħtu fil-blu u bojod, b'tul ta' 21.7 mm, stampati b' 'MYLAN' fuq 'DF 120' li fihom pilloli f'boċċi żgħar b'kisja enterika minn bojod sa abjad jagħti fl-isfar.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin gastroreżistenti ħodor jagħtu fil-blu, b'tul ta' 21.7 mm, stampati b' 'MYLAN' fuq 'DF 240' li fihom pilloli f'boċċi żgħar b'kisja enterika minn bojod sa abjad jagħti fl-isfar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dimethyl fumarate Mylan huwa indikat għall-kura 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

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-isklerożi multipla.

#### Pożoloġija

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

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

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

240 mg darbtejn kuljum għandha titkompla.

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

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

#### *Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

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

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

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' shiha. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jifarrku, jinqasmu, jinħallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-pilloli f'boċċi żgħar timpedixxi effetti irritant fuq l-imsaren.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

#### Testijiet tal-laboratorju/demm

Tibdil fir-riżultati fit-testijiet tal-laboratorju tal-kliewi ġew osservati fi provi kliniċi f'pazjenti kkurati 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 tal-kura, wara 3 u 6 xhur ta' kura, kull 6 sa 12-il xahar wara dak il-perjodu, u kif indikat klinikament.

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, li tinkludi żieda fl-enzimi tal-fwied ( $\geq 3$  tal-limitu normali tan-naħa ta' fuq (*upper limit of normal*, ULN)) u żieda fil-livelli totali tal-bilirubina ( $\geq 2$  ULN) tista' tirriżulta mill-kura b'dimethyl fumarate. Il-ħin li jibda jista' jkun dirett, diversi ġimgħat jew aktar. Il-

fejġan tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara li l-kura twaqqfet. L-evalwazzjoni ta' aminotransferases tas-serum (eż. alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) u l-livelli totali tal-bilirubina huma rakkomandati qabel il-bidu tal-kura u matul il-kura, kif indikat klinikament.

Pazjenti kkurati b' dimethyl fumarate jistgħu jiżviluppaw limfopenija (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma tinbeda l-kura b' dimethyl fumarate, għadd sħiħ kurrenti tad-demem, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq.

Jekk jinstab li l-għadd tal-limfoċiti jkun taħt il-medda normali, evalwazzjoni bir-reqqa tal-kawżi possibbli għandha titlesta qabel il-bidu tal-kura b' dimethyl fumarate. Dimethyl 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 kkurati. Dimethyl fumarate m' għandux jinbeda f' pazjenti li jkollhom limfopenija severa (għadd ta' limfoċiti  $< 0.5 \times 10^9/L$ ).

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

Hi rakkomandata viġilanza aħjar minhabba riskju oġġla ta' Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML) f' pazjenti b' limfopenija, kif ġej:

Dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf f' pazjenti b' limfopenija severa fit-tul (għadd ta' limfoċiti ta'  $< 0.5 \times 10^9/L$ ) li tippersisti għal aktar minn 6 xhur.

F' pazjenti bi tnaqqis moderat sostnut fl-għadd ta' limfoċiti minn  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  għal  $< 0.8 \times 10^9/L$  għal aktar minn 6 xhur, il-benefiċċju/riskju tal-kura b' dimethyl fumarate għandha terġa' tiġi evalwata.

F' pazjenti b' għadd ta' limfoċiti li jkun taħt il-limitu tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-għadd sħiħ ta' limfoċiti. Għandhom jiġu kkunsidrati fatturi addizzjonali li jistgħu jkomplu jżidu r-riskju individwali ta' PML (ara s-sottosezzjoni dwar il-PML hawn taħt).

L-għadd ta' limfoċiti għandu jiġi segwit sal-irkupru (ara sezzjoni 5.1.) Mal-irkupru u fl-assenza ta' għażliet alternattivi ta' kura, deċiżjonijiet dwar jekk jergax jibda Dimethyl fumarate Mylan jew le wara li tkun twaqqfet il-kura, għandhom ikunu bbażati fuq ġudizzju kliniku.

#### Immaġni ta' rizonanza manjetika (MRI)

Qabel tinbeda l-kura b' dimethyl fumarate, MRI fil-linja bażi għandha tkun disponibbli (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza. Il-htieġa għal skannjar MRI addizzjonali għandha tiġi kkunsidrata skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali. Immaġini MRI jistgħu jiġu kkunsidrati bħala parti minn viġilanza miżjuda f' pazjenti kkunsidrati li huma f' riskju akbar ta' PML. F' każ ta' sospett kliniku ta' PML, l-MRI għandha titwettaq immedjatament għal skopijiet dijanjostiċi.

#### Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Kura fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

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

Sehhew każijiet ta' PML f'pazjenti li kienu ġew ikkurati b'natalizumab preċedentement, li għalih PML huwa riskju stabbilit. It-tobba għandhom ikunu konxji li każijiet ta' PML li jsehhu 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 sehhew f'pazjenti li kienu hađu kura immunomodulatorja preċedentement.

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

#### Indeboliment sever tal-kliewi u tal-fwied

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

## Mard gastrointestinali sever attiv

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

## Fwawar

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

Fil-provi kliniċi, 3 pazjenti minn total ta' 2 560 pazjent kkurati b'dimethyl fumarate kellhom sintomi ta' fwawar serji li probabbli kienu sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattojdi. Dawn l-avvenimenti ma kinux ta' periklu għall-ħajja, iżda wasslu biex il-pazjenti ddaħhlu 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-ġhotti ta' dimethyl fumarate fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi jistgħu jinkludu dispnea, ipossija (*hypoxia*), pressjoni baxxa, angjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkanizmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhuwiex magħruf. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment isehħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jsehħu wkoll fi kwalunkwe hin matul il-kura, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jiehdu dimethyl fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda (ara sezzjoni 4.8).

## Infezzjonijiet

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

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

## Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Sehhew każijiet ta' herpes zoster b'dimethyl fumarate. Il-maġġoranza tal-każijiet ma kinux serji, iżda, ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, herpes zoster meningoencefalite, u herpes zoster meningomielite. Dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu fi kwalunkwe hin matul il-kura. Wieħed għandu jimmonitorja l-pazjenti li qed jiehdu Dimethyl fumarate Mylan għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster speċjalment meta tiġi rrapurtata limfoċitopenija fl-istess hin. Jekk issehħ herpes zoster, għandha

tinghata l-kura xierqa għal herpes zoster. Ikkunsidra t-twaqqif tal-kura b' Dimethyl fumarate Mylan f' pazjenti b' infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tfieq (ara sezzjoni 4.8).

### Bidu tat-trattament

It-trattament b' Dimethyl fumarate Mylan għandu jinbada b' mod gradwali biex inaqqas l-okkorrenza ta' fwawar u reazzjonijiet avversi gastrointestinali (ara sezzjoni 4.2).

### Sindrome ta' Fanconi

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà f' pazjenti pedjatriċi huwa kwalitattivament simili 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.

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

### Kontenut ta' sodium

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

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

Dimethyl fumarate Mylan ma ġiex studjat flimkien ma' terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi u għalhekk għandha tintuża kawtela matul l-għoti fl-istess hin. Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla, il-kura fl-istess hin ta' rikaduti b' kors qasir ta' kortikosteroidi għol-vini ma ġietx assoċjata ma' zieda klinikament rilevanti ta' infezzjoni.

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

M'hemmx *data* klinika dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim ħaj attenwat f' pazjenti li jkunu qed jieħdu Dimethyl fumarate Mylan. Tilqim ħaj jista' jikkawża zieda fir-riskju ta' infezzjoni klinika u

m'għandux jinghata lil pazjenti kkurati b'Dimethyl fumarate Mylan hliet jekk, f'kazijiet eċċezzjonali, dan ir-riskju potenzjali jiġi kkunsidrat li jingheleb mir-riskju għall-individwu li ma jinghatax it-tilqima.

Matul il-kura b'Dimethyl fumarate Mylan, l-użu fl-istess hin ta' derivattivi oħrajn ta' fumaric acid (topiku jew sistemiku) għandu jiġi evitat.

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

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

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

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

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

Studji dwar induzzjoni ta' CYP in vitro ma wrewx interazzjoni bejn dimethyl fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju in vivo, l-ghoti flimkien ta' dimethyl fumarate ma' kontraċettivi orali kombinati (norgestimate u ethinyl estradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettivi orali. Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom proggestogens oħrajn, madankollu, effett ta' Dimethyl fumarate Mylan fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dimethyl fumarate f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Dimethyl fumarate Mylan mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jgħid li mhumiex jużaw kontraċettivi adattati (ara sezzjoni 4.5). Dimethyl fumarate Mylan għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.



## Treddigh

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

## Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

#### Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

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

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

- Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )
- Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )
- Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ )
- Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ )
- Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ )
- Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Fwawar

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-incidenta ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar jaħarqu (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla ma' placebo, rispettivament. Il-

fwawar normalment huma deskritti bhala fwawar jew fwawar jaharqu, izda jistghu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. shana, hmura, ħakk, u sensazzjoni ta' hruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdw kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti jistghu jkomplu jseħhu b'mod intermittenti matul il-kura b'Dimethyl fumarate Mylan. F'pazjenti bi fwawar, il-maġġoranza kellhom avvenimenti ta' fwawar li kienu ħfief jew moderati fis-severità. B'kollox, 3% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minħabba l-fwawar. L-inċidenza ta' fwawar serji li jistghu jkunu kkaratterizzati minn eritema ġeneralizzata, raxx u/jew ħakk tal-ġilda ġiet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti kkurati 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%], uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq [10% kontra 6%], uġiġh addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-plaċebo, rispettivament. Avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdw kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistghu jkomplu jseħhu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minħabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, ġiet osservata f'1% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

### *Funzjoni tal-fwied*

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

Iż-żieda tal-enzimi tal-fwied u każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN), ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq wara l-ġhoti ta' dimethyl fumarate, li liequ meta twaqqfet il-kura.

### *Limfopenija*

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, il-bieċa l-kbira tal-pazjenti (> 98%) kellhom valuri normali ta' limfoċiti qabel ma bdew il-kura. Meta ġew ikkurati b'dimethyl fumarate, il-medja tal-ġhadd ta' limfoċiti naqset matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. Bhala medja, l-ġhadd ta' limfoċiti naqas b'madwar 30% tal-valur fil-linja baži. Il-medja u l-medjan tal-ġhadd ta' limfoċiti baqghu fil-limiti normali. Għadd ta' limfoċiti ta' <  $0.5 \times 10^9/L$  ġie osservat f'< 1% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo u f'6% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate. Għadd ta' limfoċiti ta' <  $0.2 \times 10^9/L$  ġie osservat f'1 pazjent ikkurat b'dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ikkurat bi plaċebo.

Fi studji kliniċi (kemm kontrollati u mhux kontrollati), 41% tal-pazjenti li ngħataw kura b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bhala <  $0.91 \times 10^9/L$ ). Ġiet osservata limfopenija ħafifa (għadd ≥  $0.8 \times 10^9/L$  u <  $0.91 \times 10^9/L$ ) f'28% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija moderata (għadd ≥  $0.5 \times 10^9/L$  u <  $0.8 \times 10^9/L$ ) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur f'11% tal-pazjenti; u ġiet osservata limfopenija severa (għadd <  $0.5 \times 10^9/L$ ) li damet

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

Barra minn hekk, fi studju prospettiv u mhux ikkontrollat ta' wara t-tqeghid fis-suq, f'gimgha 48 tal-kura b'dimethyl fumarate (n = 185) iċ-ċelluli T CD4+ naqsu b'mod moderat (għadd  $\geq 0.2 \times 10^9/L$  sa  $< 0.4 \times 10^9/L$ ) jew sever ( $< 0.2 \times 10^9/L$ ) f'sa 37% jew 6% tal-pazjenti, rispettivament, filwaqt li iċ-ċelluli T CD8+ naqsu b'mod aktar frekwenti b'sa 59% tal-pazjenti b'għadd ta'  $< 0.2 \times 10^9/L$  u 25% tal-pazjenti b'għadd ta'  $< 0.1 \times 10^9/L$ .

Fi studji kliniċi kkontrollati u mhux ikkontrollati, pazjenti li waqqfu t-terapija b'dimethyl fumarate bl-għadd ta' limfoċiti taht il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-għadd ta' limfoċiti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

#### *Infezzjonijiet, inkluzi PML u infezzjonijiet opportunistiċi*

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

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

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

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

#### *Anormaltaġiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju*

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

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

## Effetti farmakodinamici

### Effetti fuq is-sistema immuni

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

Figura 1 turi l-proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu l-LLN abbażi tal-metodu Kaplan-Meier mingħajr limfopenija severa fit-tul. Il-linja bażi tal-irkupru (RBL, *recovery baseline*) kienet definita bhala l-aħħar ALC waqt il-kura qabel it-twaqqif ta' dimethyl fumarate. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN ( $ALC \geq 0.9 \times 10^9/L$ ) f'Gimgha 12 u Gimgha 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma pprezentati f'Tabella 1, Tabella 2, u Tabella 3 b'intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jseħhu 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'  $\geq 910$  ċellula/mm<sup>3</sup> mil-Linja Bażi tal-Irkupru (RBL)

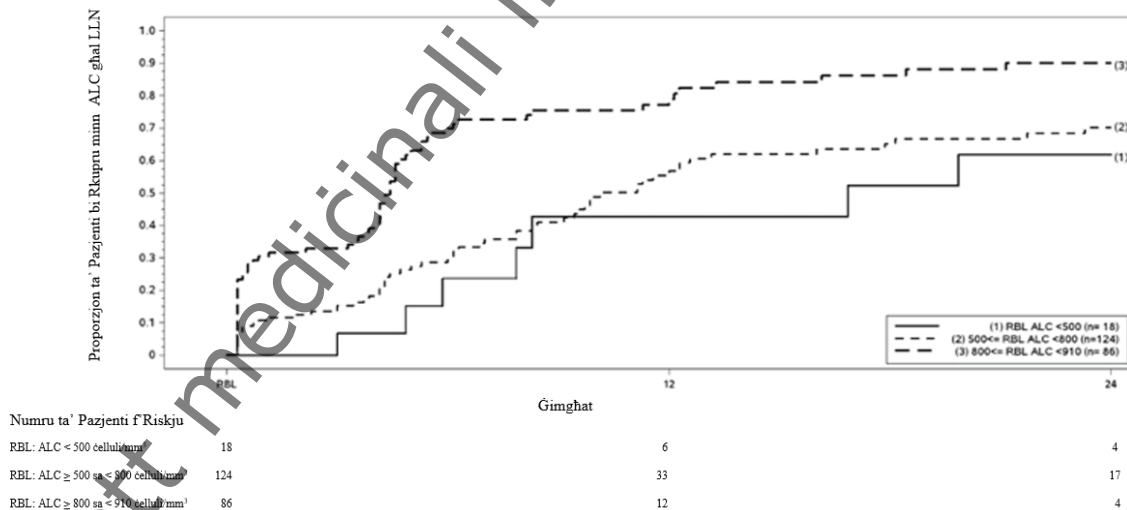


Tabella 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija hafifa fil-linja bażi tal-irkupru (RBL), eskluzi pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

Numru ta' pazjenti b'limfopenija hafifa <sup>a</sup> li huma f'riskju	Linja bażi N=86	Gimgha 12 N=12	Gimgha 24 N=4
Proporzjon li laħqu LLN (95% CI)		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

<sup>a</sup> Pazjenti b' ALC < 910 u  $\geq 800$  ċelluli/mm<sup>3</sup> fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

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

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

<sup>a</sup> Pazjenti b'ALC < 800 u  $\geq 500$  ċelluli/mm<sup>3</sup> fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

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

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

<sup>a</sup> Pazjenti b'ALC < 500 ċelluli/mm<sup>3</sup> fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

### Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

Meta mqabbla mal-placebo, pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fuq il-punt aħhari primarju fl-istudju DEFINE, il-proporzjon ta' pazjenti li rkadew wara sentejn; u l-punt aħhari primarju fl-istudju CONFIRM, ir-rata ta' rikaduta annualizzata (*annualised relapse rate*, ARR) wara sentejn.

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

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

<sup>a</sup>L-analizijiet kollha tal-punti kliniċi ahharin kienu tat-tip intenzjoni-biex-tikkura; <sup>b</sup>L-analizi 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 miftuh li dam 8 snin (ENDORSE) irregistra 1,736 pazjent b'RRMS eliġibbli mill-istudji kruċjali (DEFINE u CONFIRM). L-objettiv primarju tal-istudju kien biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dimethyl fumarate f'pazjenti b'RRMS. Mill-1,736 pazjent, madwar nofshom (909, 52%) kienu kkurati għal 6 snin jew aktar. 501 pazjent kienu kkurati kontinwament b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li fil-passat kienu kkurati bil-plaċebo fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċevew kura b'240 mg darbtejn fl-istudju ENDORSE. Pazjenti li rċevew kura darbtejn kuljum b'mod kontinwu kienu kkurati għal sa 12-il sena.

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

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

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

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, gie osservat effett ta' kura 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 gie stabblit b'mod ċar. Minhabba d-disinn tal-istudji, attività qawwija tal-marda kienet definita kif ġej:

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikacija ta' dimethyl fumarate f'pazjenti pedjatriki b'RRMS ġew evalwati fi studju bi gruppi paralleli, ikkontrollat b'sustanza attiva (interferon beta-1a), *open-label* fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti b'RRMS fl-età ta' 10 snin sa anqas minn 18-il sena. Mija u ħamsin pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg BID orali) jew interferon beta-1a (30 µg IM darba fil-ġimgħa) għal 96 ġimgħa. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti ħielsa minn leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Il-punt aħħari sekondarju ewlieni kien in-numru ta' leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Qed tiġi pprezentata 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 bl-ebda leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru kif deher fl-MRI f'ġimgħa 96 relattiv għal-linja bażi kien 12.8% għal dimethyl fumarate kontra 2.8% fil-grupp interferon beta-1a. Il-medja tan-numru ta' leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru f'ġimgħa 96 meta mqabbla mal-linja bażi, aġġustata għan-numru ta' leżjonijiet T2 u għall-età (popolazzjoni ITT minbarra pazjenti mingħajr kejl bl-MRI) kienet 12.4 għal dimethyl fumarate u 32.6 għal interferon beta-1a.

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

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

### Assorbiment

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

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

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni wara l-ġhoti 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 generalment ivarja bejn 27% u 40%.

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

It-tnehhija mill-immifsejn ta' CO<sub>2</sub> hi r-rotta primarja tal-eliminazzjoni ta' dimethyl fumarate li tammonta għal 60% tad-doża. L-eliminazzjoni mill-kliewi u mal-ippurjar huma rotot sekondarji tal-eliminazzjoni, li jammontaw għal 15.5% u 0.9% tad-doża rispettivament.

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

#### Linearità

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

#### Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

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

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### *Indeboliment tal-kliewi*

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

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

#### Mutagenesi

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

#### Karċinoġenesi

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

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

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

### Tossikoloġija

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

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

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

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

### Tossicità riproduttiva

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

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

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Kontenut tal-kapsula (pilloli f' boċċi żgħar b' kisja enterika)

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate  
Methacrylic acid and Methyl Methacrylate copolymer (1:1)  
Methacrylic acid - Ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%  
Triethyl citrate  
Talc

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
FD&C Blue#2 (E132)  
Yellow iron oxide (E172)  
Black iron oxide (E172)

#### Stampar tal-kapsula (linka sewda)

Shellac

Propylene glycol  
Ammonium hydroxide  
Black iron oxide (E172)

## 6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Pakkett tal-flixkun wara l-ftuħ 180 jum.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

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

120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti: 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti f'pakketti bil-folji tal-PVC/PE/PVdC aluminju u pakketti bil-folji b'doża waħda u fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu bil-kamin opak abjad tal-polypropylene b'inforra tal-aluminju li tissiġilla bl-induzzjoni li fihom 14 jew 60 kapsula iebsa gastroreżistenti.

240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti: 56 jew 168 kapsula iebsa gastroreżistenti f'pakketti bil-folji tal-PVC/PE/PVdC aluminju u pakketti bil-folji b'doża waħda u fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu bil-kamin opak abjad tal-polypropylene b'inforra tal-aluminju li tissiġilla bl-induzzjoni li fihom 56 jew 168 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda

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

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

EU/1/22/1634/001  
EU/1/22/1634/002  
EU/1/22/1634/003  
EU/1/22/1634/004

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

EU/1/22/1634/005  
EU/1/22/1634/006  
EU/1/22/1634/007  
EU/1/22/1634/008  
EU/1/22/1634/009  
EU/1/22/1634/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Mejju 2022

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX II**

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



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

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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road,  
Dublin 13  
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1, Bad Homburg  
61352 Hesse  
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli gastrorezistenti  
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastrorezistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli gastrorezistenti

14-il kapsula gastrorezistenti  
14 × 1 kapsuli gastrorezistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA (IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

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

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda.

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

EU/1/22/1634/001  
EU/1/22/1634/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dimethyl fumarate Mylan 120 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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli gastrorezistenti  
dimethyl fumarate

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

Mylan Ireland Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Użu orali

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli gastroreżistenti  
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli gastroreżistenti

56 kapsula gastroreżistenti  
56 × 1 kapsula gastroreżistenti  
168 kapsula gastroreżistenti  
168 × 1 kapsula gastroreżistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C

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

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda

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

EU/1/22/1634/005  
EU/1/22/1634/006  
EU/1/22/1634/007  
EU/1/22/1634/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dimethyl fumarate Mylan 240 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



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli gastrorezistenti  
dimethyl fumarate

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

Mylan Ireland Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Użu orali

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

**KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli gastroreżistenti  
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli gastroreżistenti

14-il kapsula gastroreżistenti  
60 kapsula gastroreżistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(JET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Ladarba jinfetaħ: 180 jum

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

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

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda.

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

EU/1/22/1634/003  
EU/1/22/1634/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dimethyl fumarate Mylan 120 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

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

**KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli gastroreżistenti  
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli gastroreżistenti

56 kapsula gastroreżistenti

168 kapsula gastroreżistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(JET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Ladarba jinfetaħ: 180 jum

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

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

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda.

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

EU/1/22/1634/009  
EU/1/22/1634/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dimethyl fumarate Mylan 240 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

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti**  
**Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti**  
dimethyl fumarate

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

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

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Dimethyl fumarate Mylan u għalxiex jintuża

#### X'inhu Dimethyl fumarate Mylan

**Dimethyl fumarate Mylan** hi mediċina li fiha s-sustanza attiva **dimethyl fumarate**.

#### Għalxiex jintuża Dimethyl fumarate Mylan

Dimethyl fumarate Mylan jintuża għall-kura ta' sklerożi multipla (MS) li tirkadi u tbatti f'pazjenti b'età minn 13-il sena 'l fuq.

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

#### Kif jaħdem Dimethyl fumarate Mylan

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

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

#### Tiħux Dimethyl fumarate Mylan

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

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Dimethyl fumarate Mylan jista' jaffettwa l-**ghadd tač-čelluli tad-demm bojod, il-kliewi u l-fwied** tieghek. Qabel tibda Dimethyl fumarate Mylan, it-tabib tieghek se jagħmel test tad-demm biex jghodd in-numru ta' ċelluli bojod tad-demm tieghek u se jiččekkja li l-kliewi u fwied jkunu qed jahdmu kif suppost. It-tabib tieghek se jittestjak għal dawn l-affarijiet perjodikament matul il-kura. Jekk in-numru tieghek ta' ċelluli tad-demm bojod jonqos matul il-kura, it-tabib tieghek jista' jikkunsidra miżuri analitiċi addizzjonali jew iwaqqaf il-kura.

**Kellem lit-tabib tieghek** qabel ma tiehu Dimethyl fumarate Mylan jekk għandek:

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

Herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) tista' sseħħ bil-kura ta' Dimethyl fumarate Mylan. F'xi każijiet, seħħew komplikazzjonijiet serji. **Għandek tinforma lit-tabib tieghek** immedjatament jekk tissuspetta li għandek kwalunkwe sintomu tal-ħruq ta' Sant'Antnin.

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

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

## Tfal u adolexxenti

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

## Mediċini oħra u Dimethyl fumarate Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikulari:

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

## Dimethyl fumarate Mylan ma' alkoħol

Il-konsum ta' iktar minn kwantità żgħira (iktar minn 50 ml) ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% alkoħol skont il-volum, eż. spirti) għandu jiġi evitat fi żmien siegħa minn meta jittiehed Dimethyl fumarate Mylan, 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 treddigh**

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

#### Tqala

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

#### Treddigh

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Dimethyl fumarate Mylan fih is-sodium**

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

### **3. Kif għandek tieħu Dimethyl fumarate Mylan**

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

#### **Doża tal-bidu**

##### **120 mg darbtejn kuljum.**

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

#### **Doża regolari**

##### **240 mg darbtejn kuljum.**

Dimethyl fumarate Mylan huwa għal użu orali

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

**Hu Dimethyl fumarate Mylan mal-ikel** – dan jista' jghin biex inaqqas xi whud mill-effetti sekondarji komuni hafna (elenkati f' sezzjoni 4)

### **Jekk tieħu Dimethyl fumarate Mylan aktar milli suppost**

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

## Jekk tinsa tiehu Dimethyl fumarate Mylan

Jekk tinsa tiehu jew taqbez doża, **m'ghandekx tiehu doża doppja.**

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

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

#### Effetti serji

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

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija għdida jew aggravament tad-dgħufija fuq naħa waħda tal-gisem; guffaġni; tibdil fil-vista, fil-ħsieb, jew memorja; jew konfużjoni jew tibdil fil-personalita', jew problemi biex titkellem jew tikkomunika li jdumu għal aktar minn ftit jiem. Għalhekk, jekk tenmen li l-MS tiegħek tkun sejra għall-agħar jew jekk tinnota kwalunkwe sintomu għdid waqt li tkun qed tiehu l-kura b'Dimethyl fumarate Mylan, hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun. Barra minn hekk, kellem lissieheb/sieħba tiegħek jew lil min jiehu ħsieb biex tgharrafhom dwar il-kura tiegħek. Jista' jkun li tiżviluppa sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

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

#### Reazzjonijiet allergiċi severi

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

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

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

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

→ **Għandek tieqaf tiehu Dimethyl fumarate Mylan u ċċempel lil tabib immedjatament**

#### Effetti sekondarji komuni ħafna

Dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10:

- wiċċek isir aħmar jew gismek thossu shun, jahraq, jahraq ħafna jew bil-ħakk (*fwawar*)

- ippurgar artab (*dijarea*)
- thossok imdardar (*nawsja*)
- uġiġh fl-istonku jew bugħawwieġ fl-istonku

→ **Li tieġu l-medicina tiegħek mal-ikel** jista' jgħin biex inaqqas l-effetti sekondarji msemmija hawn fuq

Sustanzi msejġha ketoni, li huma magħmula b' mod naturali fil-ġisem, jidhru b' mod komuni hawn fit-testijiet tal-awrina meta tkun tieġu Dimethyl fumarate Mylan.

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

### Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw *sa 1 persuna minn kull 10*:

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

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

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

### Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw *sa 1 persuna minn kull 100*:

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

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

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

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

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

Xi effetti sekondarji kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adoloxxenti milli fl-adulti, eż. ugiġh ta' ras, ugiġh fl-istonku jew bughawwieġ fl-istonku, thossok imdardar (rimettar), ugiġh fil- griżmejn, soghla, u cikli mestruwali bl-ugigh.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Dimethyl fumarate Mylan**

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS" jew fuq il-flixxkun wara "Ladarba jinfetaħ: 180 jum". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

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

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

### **X'fih Dimethyl fumarate Mylan**

Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate.

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, talc, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, triethyl citrate, methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:1), methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%, gelatin, titanium dioxide (E171), brilliant blue FD&C#2 (E132), yellow iron oxide (E172), shellac, propylene glycol, ammonium hydroxide u black iron oxide (E172).

### **Kif jidher Dimethyl fumarate Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli ibsin gastroreżistenti hodur jagħtu fil-blu u bojod, stampati b' 'MYLAN' fuq 'DF120' li fihom pilloli f'boċċi żgħar b'kisja enterika minn bojod sa abjad jagħti fl-isfar u huma disponibbli f'pakketti bil-folji li fihom 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti, pakketti bil-folji b'doża waħda li fihom 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti u fliexken tal-plastik li fihom 14 jew 60 kapsula iebsa gastroreżistenti.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli ibsin gastroreżistenti hodur jagħtu fil-blu, stampati b' 'MYLAN' fuq 'DF240' li fihom pilloli f'boċċi żgħar b'kisja enterika minn bojod sa abjad jagħti fl-isfar u huma disponibbli f'pakketti bil-folji li fihom 56 jew 168 kapsula, pakketti bil-folji b'doża waħda li fihom 56 jew 168 kapsula u fliexken tal-plastik li fihom 56 jew 168 kapsula iebsa gastroreżistenti.

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
L-Irlanda.

### **Manifatturi**

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road,  
Dublin 13  
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900,  
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1, Bad Homburg  
61352 Hesse  
Il-Ġermanja

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

#### **België/Belgique/Belgien**

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viartis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viartis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viartis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viartis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viartis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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