

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti

Kull kapsula iebsa gastro-režistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti

Kull kapsula iebsa gastro-režistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Kapsula iebsa gastro-režistenti (kapsula gastro-režistenti)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti

Kapsuli ibsin gastro-režistenti 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 gastro-režistenti

Kapsuli ibsin gastro-režistenti 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. TAGħrif 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 Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoġijsa

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

Jekk il-pazjent jaqbeż doża, m'għandhiex tittieħed 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 titkompli.

Dimethyl fumarate Mylan għandu jittieħed 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 kliniči dwar dimethyl fumarate kellhom esponenti 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 iż-ġħar (ara sezzjoni 5.2). Ibbażat fuq il-mod ta' azzjoni tas-sustanza attiva, m'hemm l-ebda raġunijiet teoretiċi għal kwalunkwe ħtiega 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 kliniči dwar il-farmakologija, 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-pożoġiġja hija l-istess fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 13-il sena 'l fuq.

Hemm *data* limitata disponibbli fī tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 iż-żda ma tista' ssir l-ebda rakkmandazzjoni dwar pożoġiġja.

Is-sigurtà u l-effikaċċa ta' dimethyl fumarate fit-tfal ta' inqas minn 10 snin għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' shiħa. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jitfarrku, jinqasmu, jinhallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-pilloli f'boċċi żgħar timpedixxi effetti irritanti fuq il-passaġġ gastrointestinali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Testijiet tal-laboratorju/demm

Funzjoni tal-kliewi

Tibdil fir-riżultati fit-testijiet tal-laboratorju tal-kliewi ġew osservati fī provi kliniči f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). L-implikazzjonijiet kliniči ta' dan it-tibdil mhumiex magħrufa. Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi (eż. kreatinina, urea nitrogen fid-demm u analizi tal-awrina) hi

rakkomadata 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.

Funzjoni tal-fwied

Hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, li tinkludi žieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 darbiet tal-limitu normali tan-naħha ta' fuq (*upper limit of normal*, ULN)) u žieda fil-livelli totali tal-bilirubina ($\geq 2 \times$ ULN) tista' tirriżulta mill-kura b'dimethyl fumarate. Iż-żmien sakemm jibda jista' jkun ġranet, diversi ġimġħat jew aktar. Il-fejqan 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.

Limfoċiti

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

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

Wara li tinbeda t-terapija, l-ghadd shiħ tad-dem, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq kull 3 xhur.

Hi rakkomadata viġilanza aħjar minħabba riskju oħħla ta' PML f'pazjenti b'limfopenija, kif ġej:

- It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'limfopenija severa fit-tul (ghadd ta' limfoċiti ta' $< 0.5 \times 10^9/L$) li tipperisti għal aktar minn 6 xhur.
- F'pazjenti bi tnaqqis moderat sostnut fl-ghadd ta' limfoċiti minn $\geq 0.5 \times 10^9/L$ għal $< 0.8 \times 10^9/L$ għal aktar minn 6 xhur, il-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju tal-kura b'dimethyl fumarate għandu jerġa' jiġi evalwat.
- F'pazjenti b'ghadd 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-ghadd shiħ ta' limfoċiti. Għandhom jiġu kkunsidrati fatturi addizzjonali li jistgħu jkkomplu jżidu r-riskju individwali ta' PML (ara s-sottosezzjoni dwar il-PML hawn taħt).

L-ghadd ta' limfoċiti għandu jiġi segwit sal-irkupru (ara sezzjoni 5.1.) Mal-irkupru u fl-assenza ta' għażiż alternativi ta' kura, deċiżjonijiet dwar jekk jerġax jibda dimethyl fumarate jew le wara li tkun twaqqfet il-kura, għandhom ikunu bbażati fuq ġudizzju kliniku.

Immaġni ta' riżonanza manjetika (MRI)

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

Lewkoenċefalopatija 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.

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

Fatturi addizzjonal li jistgħu jikkontribwixxu għal riskju ogħla ta' PML fil-kuntest ta' limfopenija huma:

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

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

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuġgerixxi PML, dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi adattati, inkluż li jiġi ddeterminat JCV DNA fil-fluwidu cerebrospinali (*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 tipiči assoċjati ma' PML huma ħafna, li jseħħu fuq perjodu ta' minn jiem sa ġimħġat, u jinkludu dghufija progressiva fuq naħha waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirghajn/riglejn, disturbi fil-vista, u tibdil ta' kif wieħed jaħseb, fil-memorja, u fl-orientazzjoni, li twassal għal konfuzjoni u tibdil fil-personalità. It-tobba għandhom b'mod partikolari joqogħdu attenti għal sintomi li jistgħu jissuġgerixxi PML u li l-pazjent jista' jkun ma jindunax bihom. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw parir biex jgħarrfu lis-sieħeb jew sieħba tagħhom jew lil min jieħu ħsiebhom dwar il-kura li qed jieħdu, minħabba li huma jistgħu jindunaw b'sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

PML tista' sseħħ biss fil-preżenza ta' infezzjoni b'JCV. Wieħed għandu jikkunsidra li l-influwenza tal-limfopenija fuq il-preċiżjoni tal-it-testjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum ma ġietx studjata f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate. Wieħed għandu jinnota wkoll li test tal-antikorpi kontra JCV b'rīzultat negattiv (fil-preżenza ta' għadd normali ta' limfoċiți) 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 immunomodulant

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effiċċa 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-iż-żvilupp ta' PML f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate hi possibbli.

Ġew irappurtati kažijiet ta' PML f'pazjenti li kienu ġew ikkurati b'natalizumab preċedentement, li għaliha PML huwa riskju stabbilit. It-tobba għandhom ikunu konxji li kažijiet ta' PML li jseħħu wara t-twaqqif riċenti ta' natalizumab jista' jkun li m'għandhomx limfopenija.

Barra minn dan, il-maġgoranza ta' kažijiet ta' PML ikkonfermati b'dimethyl fumarate seħħew f'pazjenti li kienu hadu 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 ħin jitnaqqas ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda ta' MS. Għadd shiħ tad-demm hu rakkommandat qabel ma jinbeda dimethyl fumarate u b'mod regolari matul il-kura (ara testijiet tad-Demm/laboratorju hawn fuq).

Indeboliment sever tal-kliewi jew 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.

Fawwar

Fil-provi kliniči, 34% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kellhom il-fawwar. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom il-fawwar, dawn kienu ħief jew moderati fis-severità. *Data* minn studji fuq voluntiera b'saħħithom tissuġġerixxi li hu probabbli li l-fawwar assocjati ma' dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. Kors qasir ta' kura b'75 mg acetylsalicylic acid mhux b'kisja enterika jista' jkun ta' beneficiċju f'pazjenti affettwati minn fwawwar intollerabbi (ara sezzjoni 4.5). F'żewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-okkorrenza u s-severità ta' fwawwar matul il-perjodu tad-dožagg tnaqqset.

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

Reazzjonijiet anafilattici

Kažijiet ta' anafilassi/reazzjoni anafilattojde gew irrappurtati wara l-għoti ta' dimethyl fumarate fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi jistgħu jinkludu dispnea, ipossija (*hypoxia*), pressjoni għolja, anġjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkaniżmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate muwiex magħruf. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment iseħħu wara l-ewwel doža, iżda jistgħu jseħħu wkoll fi kwalunkwe ħin matul il-kura, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplu jieħdu dimethyl fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjalji jew sintomi ta' anafilassi. Il-kura m'għandhiex terga' tinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi 3 ikkontrollati bi plaċebo, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate jew plaċebo, rispettivament. Madanakollu, minħabba l-propretajiet immunomodulatorji ta' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 5.1), jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tal-kura b'dimethyl fumarate għandha tigi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Pazjenti li jkunu qiegħdin jircieu dimethyl fumarate għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet serji m'għandhomx jibdew il-kura b'dimethyl fumarate sakemm l-infezzjoni(jiet) tħalli.

Ma kien hemm l-ebda żieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet serji osservata f'pazjenti b'ghadd ta' limfoċċi 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 eskuż (ara sezzjoni 4.4 sottosezzjoni PML).

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Gew irappurtati kažijiet ta' herpes zoster b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-kazijiet ma kinux serji; iżda, ġew irappurtati kažijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, herpes zoster meningoenċefalite, u herpes zoster meningomijelite. Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul il-kura. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster, speċjalment meta tīġi rrappurtata limfoċitopenja fl-istess hin. Jekk isseħħ herbes zoster, għandha tingħata l-kura xierqa għal herpes zoster. It-twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tħalli (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

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

Sindrome ta' Fanconi

Kažijiet tas-sindrome ta' Fanconi ġew irappurtati bi prodott medicinali 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-klew u l-osteomalaċja, minħabba li s-sindrome normalment ikun riversibbli. L-iktar sinjali importanti huma: proteinurija, glukosurja (b'livelli normali ta' zokkor fid-demm), iperaminoakidurja u fosfaturija (possibbilst fl-istess hin ma' ipofosfatemija). Il-progressjoni tista' tinvolvi sintomi bħal poliurija, polidipsija u dghufija prossimali fil-muskoli. F'kažijiet rari, jistgħu jseħħu osteomalaċja ipofosfatemija b'uġiġ fl-ghadu mhux lokalizzat, livelli għolja ta' alkaline phosphatase fis-serum u ksur ta' stress. Fuq kollo, is-sindrome ta' Fanconi jista' jseħħu mingħajr livelli għolja ta' krejatinina jew rata baxxa ta' filtrazzjoni glomerulari. Fil-każ ta' sintomi mhux čari, is-sindrome ta' Fanconi għandu jiġi kkunsidrat u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

Kontenut ta' sodium

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

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

Terapiji anti-neoplastici, immunosoppressivi jew bil-kortikosterojdi

Dimethyl fumarate ma' giex studjat flimkien ma' terapiji antineoplastici jew immunosoppressivi u għalhekk għandha tintuża kawtela matul l-ghoti fl-istess hin. Fi studji kliniči dwar sklerozi multipla, il-kura fl-istess hin ta' rikaduti b'kors qasir ta' kortikosterojdi gó�-vini ma' għietx assoċjata ma' żieda klinikament rilevanti ta' infezzjoni.

Tilqim

L-ghoti fl-istess hin ta' tilqim mhux ħaj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim, jista' jiġi kkunsidrat waqt it-terapija b'dimethyl fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent b'RRMS, pazjenti fuu dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum għal mill-inqas 6 xhur (n = 38) jew non-pegylated interferon għal mill-inqas 3 xhur (n = 33), holqu respons immuni komparabbli (definit bħala żieda ta' ≥ 2 darbiet aktar mit-titru ta' qabel it-tilqima sat-titru wara t-tilqima) għat-toxoid tat-tetnu (recall antigen) u tilqima konjugata polysaccharide C meningokokkali (neoantigen), filwaqt li r-rispons immuni għal serotipi differenti ta' tilqima polysaccharide pneumokokkali 23-valent mhux konjugata (antiġen indipendentni taċ-ċelluli T) varja fiż-żewġ gruppji ta' kura. Rispons immuni pozittiv definit bħala żieda ta' ≥ 4 darbiet fit-titru tal-antikorpi għat-tliet tilqimiet, inkiseb minn inqas individwi fiż-żewġ gruppji ta' kura. Differenzi numerici zgħar 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. Tilqim ħaj jiista' jikkawża żieda fir-riskju ta' infelazzjoni klinika u m'għandux jingħata lil pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate ħlief jekk, f'każijiet eċċeżzjonali, dan ir-riskju potenzjali jiġi kkunsidrat li jingħeleb mir-riskju għall-individwu li ma jingħatax it-tilqima.

Derivattivi oħra jn ta' fumaric acid

Matul il-kura b'dimethyl fumarate, l-użu fl-istess ħin ta' derivattivi oħra jn 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 metaboliżmu addizzjonalji jseħħi permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, mingħajr ebda involviment tas-sistema ta' citokrom P450 (CYP). Riskji potenzjali ta' interazzjoni jiet ma gewx 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 (il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq dimethyl fumarate

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

Evidenza minn studji fuq voluntiera b'saħħithom tissuġġerixxi li hu probabbli li fwawar assoċjati ma' dimethyl fumarate jkunu medjati minn prostaglandin. F'żewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-ghoti ta' 325 mg (jew ekwivalenti) ta' acetylsalicylic acid pilloli mhux b'kijsa enterika, 30 minuta qabel dimethyl fumarate, dożagg fuq perjodu ta' 4 ijiem u fuq perjodu ta' 4 ġimħat, rispettivament, ma bidilx il-profil farmakokinetiku ta' dimethyl fumarate. Riskji potenzjali assoċjati mat-terapija b'acetylsalicylic acid għandhom jiġi kkunsidrat qabel l-ghoti flimkien ma' dimethyl fumarate f'pazjenti b'RRMS. L-użu fit-tul (> 4 ġimħat) kontinwu ta' acetylsalicylic acid ma giex studjat (ara sezzjoni jiet 4.4 u 4.8).

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

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

Effetti ta' dimethyl fumarate fuq sustanzi oħra

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' kontraċettiv orali kombinat (norgestimate u ethinyl oestradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponent tal-kontraċettiv orali. Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħra, madankollu, effett ta' dimethyl fumarate fuq l-esponent tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont moderat ta' *data* disponibbli dwar l-užu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1 000 riżultat ta' tqala), ibbażata fuq regiṣtru tat-tqala u rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fir-regiṣtru tat-tqala ta' dimethyl fumarate, 289 riżultat tat-tqala miġbura prospettivament gew dokumentati f'pazjenti b'MS li kienu esposti għal dimethyl fumarate. It-tul medjan ta' esponiment għal dimethyl fumarate kien ta' 4.6 ġimgħat ta' tqala b' esponiment limitat wara s-sitt ġimgħa ta' tqala (44 riżultat ta' tqala). L-esponiment għal dimethyl fumarate waqt tqala bikrija bħal din juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossici fil-fetu/tarbija meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Ir-riskju ta' esponiment itwal ta' dimethyl fumarate jew esponiment fi stadji aktar tard tat-tqala mhux magħruf.

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

Treddiġ

Mhux magħruf jekk dimethyl fumarate jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-tweliż mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġ jew twaqqafx it-trattament b'dimethyl fumarate wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġ għat-tarbi 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-užu kliniku ma tissuġġerixx li dimethyl fumarate sejkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fertilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dimethyl fumarate m'għandu l-ebda effett jew fiti li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni huma fwawar (35%) u avvenimenti gastrointestinali (i.e. dijarea (14%), dardir (12%), ugħiġ addominali (10%), ugħiġ addominali fin-naħha ta' fuq (10%)). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti ta' fwawar u gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li wasslu għat-twaqqif tal-kura huma fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

Fi studji kliniči ta' fażi 2 u 3 ikkontrollati bi plaċebo u mhux ikkontrollati, total ta' 2 513-il pazjent irċivew dimethyl fumarate għal perjodi sa 12-il sena b' esponiment totali ekwivalenti għal 11 318 il sena ta' persuni. Total ta' 1 169 pazjent irċivew mill-inqas 5 snin ta' kura b'dimethyl fumarate, u 426 pazjent irċivew mill-inqas 10 snin ta' kura b'dimethyl fumarate. L-esperjenza fi provi kliniči mhux ikkontrollati hi konsistenti mal-esperjenza fil-provi kliniči kkontrollati bi plaċebo.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

- 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 tittieħed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal-Organji MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Gastroenterite	Komuni
	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)	Mhux magħruf
	Herpes zoster	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Limfopenija	Komuni
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboċitopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
	Anafilassi	Mhux magħruf
	Dispnea	Mhux magħruf
	Ipossija (<i>hypoxia</i>)	Mhux magħruf
	Pressjoni għolja	Mhux magħruf
	Angojoedema	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' ħruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni ħafna
	Fwawar jaharqu	Komuni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Rinorrea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni ħafna
	Ugħiġ addominali fin-naħha ta' fuq	Komuni ħafna
	Ugħiġ addominali	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturbi gastro-intestinali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f'aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni
	Hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediciċina	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Hakk tal-ġilda	Komuni
	Raxx	Komuni
	Eritema	Komuni
	Alopecja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurija	Komuni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Thoss is-shana	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni ħafna
	Tinstab l-albumina fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demm bojod	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

Fi studji kkontrollati bi plaċebo, l-inċidenza ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar jaħarqu (7% kontra 2%) żdiedet f' pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla ma' plaċebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti bhala fwawar jew fwawar jaħarqu, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. Shana, ħmura, hakk, u sensazzjoni ta' hrug). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f' pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. F' pazjenti bi fwawar, il-maġgoranza kellhom avvenimenti ta' fwawar li kienu ħtief jew moderati fis-severità. B'kollo, 3% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minħabba l-fwawar. L-inċidenza ta' fwawar serji li jistgħu jkunu kkaratterizzati minn eritema ġeneralizzata, raxx u/jew hakk tal-ġilda ġiet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali (eż. dijarea [14% kontra 10%], dardir [12% kontra 9%], uġiġi addominali fin-naħha ta' fuq [10% kontra 6%], uġiġi 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. Reazzjonijiet avversi gastrointestinali għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f' pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. Fil-maġgoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħtief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minħabba reazzjonijiet avversi 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-maġgoranza ta' pazjenti biż-żidiet kelhom transaminases tal-fwied li kienu < 3 darbiet il-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 xħur 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' hsara fil-fwied ikkawżata mill-medċina (żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN), ġew irappurtati fl-esperjenza ta' wara t-taqegħid fis-suq wara l-ghoti ta' dimethyl fumarate, li fiequ meta twaqqfet il-kura.

Limfopenija

Fl-istudji kkontrollati bi plačebo, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (> 98%) kellhom għadd normali ta' limfociti qabel ma bdew il-kura. Meta ġew ikkurati b'dimethyl fumarate, il-medja tal-ġhadd ta' limfociti naqset matul l-ewwel sena b'perjodu relativament stabbli sussegwenti. Bhala medja, l-ġhadd ta' limfociti naqas b'madwar 30% tal-valur fil-linjal baži. Il-medja u l-medjan tal-ġhadd ta' limfociti baqgħu fil-limiti normali. Ghadd ta' limfociti ta' < 0.5×10⁹/L ġie osservat f'< 1% tal-pazjenti kkurati bi plačebo u f'6% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate. Ghadd ta' limfociti ta' < 0.2×10⁹/L ġie osservat f'1 pazjent ikkurat b'dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ikkurat bi plačebo.

Fi studji kliniči (kemm kontrollati u mhux kontrollati), 41% tal-pazjenti li nghataw kura b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bhala < 0.91×10⁹/L). Ĝiet osservata limfopenija ħafifa (ġhadd ≥ 0.8×10⁹/L sa < 0.91×10⁹/L) f'28% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija moderata (ġhadd ≥ 0.5×10⁹/L sa < 0.8×10⁹/L) li damet tipperisti għal mill-inqas sitt xħur f'11% tal-pazjenti; u ġiet osservata limfopenija severa (ġhadd < 0.5×10⁹/L) li damet tipperisti għal mill-inqas sitt xħur fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġgoranza tal-ġhadd ta' limfociti baqa' < 0.5×10⁹/L b'terapija kontinwa.

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

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)

Ġew irappurtati każijiet ta' infezzjonijiet bil-virus John Cunningham (John Cunningham virus, JCV) li jikkawża PML b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4). PML tista' tkun fatali jew tirriżulta f'diżabbiltà severa. F'waħda mill-provi kliniči, pazjent wieħed li kien qed jieħu dimethyl fumarate żviluppa PML fi sfond ta' limfopenija severa fit-tul (ġhadd ta' limfociti l-aktar < 0.5×10⁹/L għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-PML seħħet ukoll fil-preżenza ta' limfopenija moderata u ħafifa (> 0.5×10⁹/L sa < LLN, kif definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali).

F'diversi każijiet ta' PML fejn ġew determinati l-kategoriji taċ-ċelluli T meta saret id-dijanjosi tal-PML, l-ġhadd taċ-ċelluli T CD8+ instab li kien naqas għal < 0.1×10⁹/L, filwaqt li t-tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli T CD4+ kien ivarja (minn < 0.05 sa 0.5×10⁹/L) u kien jikkorrelata aktar mas-severità globali tal-limfopenija (< 0.5 × 10⁹/L sa < LLN). B'konsegwenza ta' dan, il-proporzjon ta' CD4+/CD8+ żdied f'dawn il-pazjenti.

Limfopenija moderata sa severa u fit-tul tidher li żżid ir-riskju ta' PML b'dimethyl fumarate. Minkejja dan, PML seħħet ukoll f'pazjenti b'limfopenija ħafifa. Barra minn hekk, il-maġgoranza tal-każijiet tal-PML fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq seħħew f'pazjenti li kellhom >50 sena.

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Ġew irappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster b'dimethyl fumarate. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul, li fih 1 736 individwu b'MS ġew ittrattati, madwar 5% tal-individwi esperenzaw avveniment wieħed jew aktar ta' herpes zoster, li minnhom 42% kienu ħtief, 55% kienu moderati, u 3% kienu severi. Iż-żmien għall-bidu tal-avveniment mill-ewwel doža ta' dimethyl fumarate varja minn madwar 3 xħur sa 10 snin. Erba' pazjenti esperenzaw avvenimenti serji, li kollha ġew solvuti. Ħafna individwi, inkluži dawk li esperenzaw infezzjoni serja ta' herpes zoster, kellhom ġhadd ta' limfociti oħħla mil-limitu t'isfel tan-normal. Fil-maġgoranza tal-individwi li kellhom ġhadd ta' limfociti taħt l-LLN fl-istess hin, il-limfopenija kienet ikklasifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-

magħgoranza tal-każijiet tal-infezzjoni ta' herpes zoster ma kinux serji u fiequ bil-kura. Hemm *data limitata* disponibbli dwar l-ġħadd ta' limfoċiċi assolut (*absolute lymphocyte count*, ALC) f'pazjenti b'infezzjoni ta' herpes zoster fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Iżda, meta ġew irrapportati, ħafna mill-pazjenti esperjenzaw limfopenija moderata ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$) jew severa ($< 0.5 \times 10^9/L$ sa $0.2 \times 10^9/L$) (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova kkontrollata li damet 96 ġimħa, b'sustanza attiva, *open-label* u fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, pazjenti pedjatriċi b'RRMS (n=7 b'età ta' 10 snin sa inqas minn 13-il sena u n=71 b'età ta' 13-il sena sa inqas minn 18-il sena) ġew ittrattati b'120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwita minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi deher simili għal dak osservat qabel f'pazjenti adulti.

Id-disinn tal-prova klinika pedjatrika kien differenti mill-provi kliniči kkontrollati bi plaċebo tal-adulti. Għalhekk, ma jistax jiġi eskuż il-kontribut ta' disinn ta' provi kliniči għal differenzi numerici fl-avvenimenti avversi bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti. Disturbi gastrointestinali kif ukoll disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali u l-avvenimenti avversi ta' wġiġi ta' ras u dismenorrea kien rrappurtati aktar ta' spiss ($\geq 10\%$) fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta. Dawn l-avvenimenti avversi kien rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi fil-perċentwali li ġejjin:

- Ġiet irrapportata wġiġi ta' ras fi 28% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kontra 36% f'pazjenti kkurati b'interferon beta-1a.
- Ĝew irrapportati disturbi gastrointestinali f'74% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kontra 31% f'pazjenti kkurati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrapportati l-aktar b'dimethyl fumarate kieno wgiġi addominali u rimettar.
- Ĝew irrapportati disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali fi 32% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kontra 11% f'pazjenti kkurati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrapportati l-aktar b'dimethyl fumarate kieno wgiġi orofaringeali u sogħla.
- Ġiet irrapportata 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 ġimħa, *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; n=22), segwit minn studju ta' estensjoni ta' 96 ġimħa (240 mg darbtejn kuljum; n=20) il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doža eċċessiva

Każijiet ta' doža eċċessiva ġew irrappurtati b'dimethyl fumarate. Is-sintomi deskritti f'dawn il-każijiet kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf 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' doža eċċessiva, hu rakkomandat li tinbeda kura ta' appoġġ sintomatiku, kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprjetajiet 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 mhuwiex mifhum b'mod shiħ. Studji ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li r-risponsi farmakodinamiċi ta' dimethyl fumarate jidhru li jiġu medjati primarjament permezz tal-attivazzjoni tal-passaġġ traskrizzjonal tal-fattur Nukleari (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Intwera li dimethyl fumarate jirregola 'l fuq ġeni antiossidanti dipendenti fuq Nrf2 fil-pazjenti (eż. NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; [NQO1]).

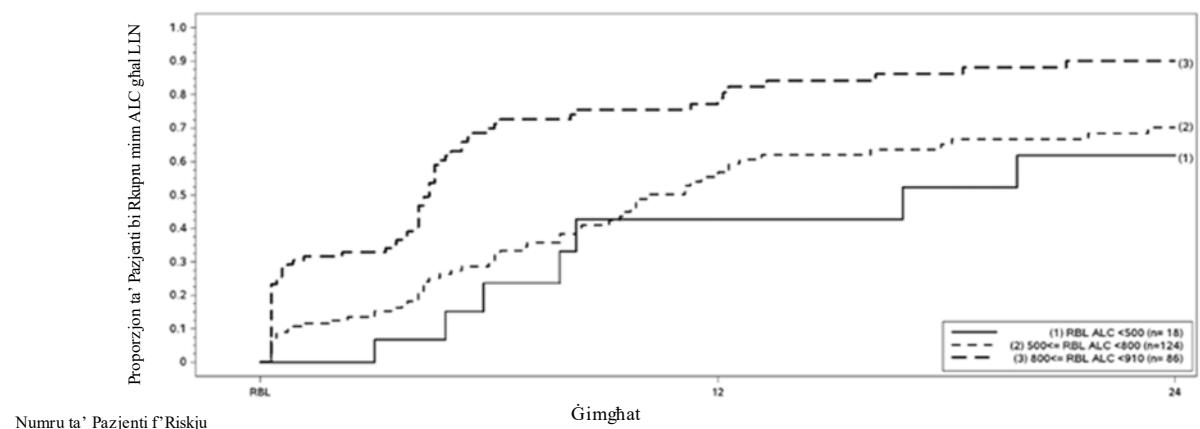
Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq is-sistema immuni

Fi studji kliniči ta' qabel l-użu kliniku u fi studji kliniči, dimethyl fumarate wera propjetajiet kontra l-infjammazzjoni u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate, il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate, naqqas b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immuni u l-hruġ sussegwenti ta' cytokines proinfjammatorji b'risposta għal stimuli infjammatorji f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku. Fi studji kliniči f'pazjenti bi psorjas, dimethyl fumarate affettwata l-fenotipi tal-limfoċiti permezz ta' regolazzjoni 'l isfel ta' profili ta' cytokine proinfjammatorji ($T_{H}1$, $T_{H}17$), u għandu tendenza lejn il-produzzjoni kontra l-infjammazzjoni ($T_{H}2$). Dimethyl fumarate wera attività terapewtika f'mudelli multipli ta' ħsara infjammatorja u newroinfjammatorja. Fi studji ta' fażi 3 f'pazjenti b'MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), meta kien hemm kura b'dimethyl fumarate il-medja tal-ġhadd ta' limfoċiti naqas bhala medja b'madwar 30% mill-valur fil-linjal bażi tagħhom matul l-ewwel sena b'perjodu relativament stabbli sussegwenti. F'dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu t-trattament bl-ġhadd ta' limfoċiti taħt il-limitu tan-naħha t'isfel tan-normal (LLN, $0.9 \times 10^9/L$) kienu mmonitorjati ghall-irkupru fl-ġhadd 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-linjal bażi tal-irkupru (RBL, *recovery baseline*) kienet definita bhala l-ahħar ALC waqt il-kura qabel it-twaqqif tat-trattament. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN ($ALC \geq 0.9 \times 10^9/L$) f'Għimgħa 12 u Ĝimġha 24 li kellhom limfopenija ħafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma ppreżentati f'Tabu 1, Tabu 2, u Tabu 3 b'intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jseħħu f'kull punt ta' sett partikolari. L-iżball standard tal-istimatur tal-funzjoni tas-sopravivenza ta' Kaplan-Meier huwa kkomputat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; proporzjon ta' pazjenti bi rkupru għal LLN ta' ≥ 910 ċellula/mm³ ($0.9 \times 10^9/L$) mil-linjal baži tal-irkupru (RBL)



Nota: 500 ċellula/mm³, 800 ċellula/mm³, 910 ċelluli/mm³ jikkorrispondu għal $0.5 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$ u $0.9 \times 10^9/L$ rispettivament.

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

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

^a Pazjenti b'ALC < $0.9 \times 10^9/L$ u $\geq 0.8 \times 10^9/L$ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

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

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

^a Pazjenti b'ALC < $0.8 \times 10^9/L$ u $\geq 0.5 \times 10^9/L$ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

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

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

^a Pazjenti b'ALC < $0.5 \times 10^9/L$ fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Effikaċċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċċja (ara Tabella 4) u s-sigurtà ntwerew f'pazjenti b'punteggi tal-expanded disability status scale (EDSS) li jvarjaw minn 0 sa 5 inkluživi, li kellhom mill-inqas 1 rikaduta matul is-sena qabel ma

ntgħażlu b'mod każwali, jew fis-6 ġimġħat qabel ma ntgħażlu b'mod każwali kellhom 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-karatteristici fil-linja baži: età ta' 39 sena, tul ta' žmien tal-marda ta' 7 snin, puntegg EDSS ta' 2.0. Flimkien ma' dan, 16% tal-pazjenti kellhom puntegg EDSS ta' > 3.5, 28% kellhom ≥2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 42% fil-passat kienu rċivew kuri approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 36% tal-pazjenti li 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' žmien tal-marda ta' 6.0 snin, puntegg EDSS ta' 2.5. Flimkien ma' dan, 17% tal-pazjenti kelhom puntegg EDSS ta' > 3.5, 32% kellhom ≥2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 30% fil-passat kienu rċivew kuri approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 45% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kelhom leżjonijiet Gd⁺ fil-linja baži (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd⁺ ta' 2.4).

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

Tabella 4: Punti aħħarin kliniči u ta' MRI ghall-istudji DEFINE u CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Glatiramer acetate
Punti aħħarin kliniči^a					
Nru. ta' pazjenti	408	410	363	359	350
Rata annwalizzata ta' rikaduti	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporzjon ta' rata (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proporzjon li rkadew	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Proporzjon ta' periklu (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' dizabilità 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' dizabilità 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)

	DEFINE		CONFIRM		
	Plačebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Plačebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Glatiramer acetate
Punti ahharin ta' MRI^b					
Nru. ta' pazjenti	165	152	144	147	161
Medja (medjan) tan-numru ta' ležjonijiet godda jew ležjonijiet 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' ležjonijiet (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Medja (medjan) numru ta' ležjonijiet 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' ležjonijiet ipointensi T1 godda 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' ležjonijiet (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analizijiet kollha tal-punti kliniči aħħarin kienu tat-tip intenzjoni-biex-tikkura; ^bL-analiżi bl-MRI użat koorti MRI

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

Studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat u miftuħ li dam 8 snin (ENDORSE) irregistra 1 736 pazjent b'RRMS eligibbli mill-istudji kruċjali (DEFINE u CONFIRM). L-objettiv primarju tal-istudju kien biex tigi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dimethyl fumarate fpazjenti 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-plačebo fl-istudji 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 CONFIRM u 0.141 (95% CI: 0.119, 0.167) fl-istudju ENDORSE. Għal pazjenti li fil-passat kienu kkurati bil-plačebo, l-ARR aġġustat naqas minn 0.330 (95% CI: 0.266, 0.408) fl-istudji CONFIRM għal 0.149 (95% CI: 0.116, 0.190) fl-istudju ENDORSE.

Fl-istudju ENDORSE, il-maġgoranza tal-pazjenti (> 75%) ma kellhomx progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata (imkejla bhala progressjoni tad-diżabbiltà sostnuta fuq 6 xhur). Riżultati miġbura mit-tliet studji wrew li pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kellhom rati konsistenti u baxxi ta' progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata b'żieda żgħira fil-punteeġġi 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 CONFIRM) urew li l-maġgoranza 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' ležjonijiet T2 godda jew jkunu qed jikbru għall-ewwel darba u ležjonijiet T1 godda baqa' baxx.

Efficacia 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' diżabilità sostnuta ta' 3 xhur ma ġiex stabbilit b'mod čar. Minħabba 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-mohħ (n = 42 f'DEFINE; n = 51 f'CONFIRM) jew,
- Pazjenti li ma jkunux irrispondew għal kors shiħ u adegwaw (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-effikaċja ta' dimethyl fumarate f'pazjenti pedjatriċi b'RRMS ġew evalwati fi studju bi gruppi paralleli, ikkontrollat b'sustanza attiva (interferon beta-1a), *open-label* fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti b'RRMS fl-età ta' 10 snin sa anqas minn 18-il sena. Mija u hamsin pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg darbejnej kuljum orali) jew interferon beta-1a (30 µg IM darba fil-ġimgha) għal 96 ġimgha. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti hielsa minn leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-mohħ bl-MRI f'ġimgha 96. Il-punt aħħari sekondarju ewljeni kien in-numru ta' leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-mohħ bl-MRI f'ġimgha 96. Qed tigi ppreżentata l-istatistika deskrittiva peress li l-ebda ipoteżi konfirmsatorja ma kienet ippjanata minn qabel ghall-punt aħħari primarju.

Il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT bl-ebda leżjoni T2 gdida jew li qed tikber kif deher fl-MRI f'ġimgha 96 relattiv għal-linja baži 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'ġimgha 96 meta mqabbla mal-linja baži, aġġustata għan-numru ta' leżjonijiet T2 u ghall-età (popolazzjoni ITT minbarra pazjenti mingħajr kej 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-tmiem tal-perjodu ta' studju *open-label* ta' 96 ġimgha.

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 kwalitativament 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 mgħaġġġla minn esterases u jinbidel għall-metabolit primarju tiegħu, monomethyl fumarate, li hu attiv ukoll. Dimethyl fumarate muwiex kwantifikabbli fil-plaźma wara l-ghoti orali ta' dimethyl fumarate. Għalhekk, l-analizijiet farmakokinetici kollha relatati ma' dimethyl fumarate twettqu b'konċentrazzjoniċi ta' monomethyl fumarate fil-plaźma. *Data* farmakokinetika nkisbet f'individwi bi sklerozi multipla u f'voluntiera b'saħħithom.

Assorbiment

It-T_{max} ta' monomethyl fumarate hu minn sagħtejn sa 2.5 sīgħat. Billi dimethyl fumarate kapsuli ibsin gastro-reżistenti fihom pilloli f'boċċi żgħar b'kijsa enterika, li huma protetti minn kijsa enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel ihallu l-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħha). Wara l-ghoti ta' 240 mg darbejnej kuljum mal-ikel, il-medjan massimu (C_{max}) kien ta' 1.72 mg/L u l-esponenti 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 zdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonal mad-doża fil-medda tad-doża studjata (120 mg sa 360 mg). F'individwi bi sklerozi multipla, żewġ doži ta' 240 mg ingħataw f'intervall ta' 4 sīgħat bħala parti minn kors ta' dožaġġ ta' tliet darbiet kuljum. Dan irriżulta f'akkumulazzjoni minima ta' esponiment li tirriżulta f'żieda fil-medjan tas-C_{max} ta' 12% meta mqabbla mad-dožaġġ ta' darbtejn kuljum (1.72 mg/L għal darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 1.93 mg/L għal tliet darbiet kuljum) mingħajr ebda implikazzjonijiet tas-sigurtà.

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Fil-bniedmin, dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b'mod estensiv b'inqas minn 0.1% tad-doża li titneħħha 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 jseħħi permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, mingħajr l-ebda involviment tas-sistema ta' citokrom P450 (CYP). Studju dwar doża waħda ta' 240 mg ta' 14C-dimethyl fumarate identifika lil glucose bħala l-metabolit predominant fil-plażma tal-bniedem. Metaboliti oħrajn li jkunu jiċċirkolaw kienu jinkludu fumaric acid, citric acid u monomethyl fumarate. Il-metabolizmu downstream ta' fumaric acid iseħħi permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, bit-tnejħija mill-imnifsejn ta' CO₂ li sservi bħala r-rotta primarja tal-eliminazzjoni.

Eliminazzjoni

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

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-maġgoranza tal-individwi. L-akkumulazzjoni ta' dimethyl fumarate jew ta' monomethyl fumarate ma sseħħix b'doži multipli ta' dimethyl fumarate fil-kors terapewtiku.

Linearità

L-esponiment għal dimethyl fumarate jiżdied b'mod bejn wieħed u ieħor proporzjonal mad-doża b'doži waħidhom u doži multipli fil-medda ta' doża ta' 120 mg sa 360 mg li ġiet studjata.

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti specjalji

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

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 ġietx studjata.

Indeboliment tal-kliewi

Billi l-passaġġ mill-kliewi hi rottu 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-involviment tas-sistema CYP450, ma saritx evalwazzjoni tal-farmakokinetika f'individwi b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fis-sezzjonijiet Tossikoloġija u Riproduzzjoni hawn taħt ma gewx osservati fl-istudji kliniči, iżda ġew osservati fl-annimali f'livelli ta' esponenti li kienu simili għall-livelli ta' esponenti kliniku.

Genotossiċità

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

Karċinogenesi

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

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

L-inċidenza ta' papilloma taċ-ċelluli skwamuži u karċinoma fl-istonku mhux-glandulari (il-parti ta' quddiem tal-istonku) ždiedet f'esponenti ekwivalenti għad-doża rakkomandata fil-bniedem fil-ġrieden, u taħt l-esponenti 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'annimali gerriema.

Tossikoloġija

Sarū studji mhux kliniči f'annimali gerriema, fil-fniek, u fix-xadini b'suspensjoni ta' dimethyl fumarate (dimethyl fumarate f'0.8% ta' hydroxypropyl methylcellulose) mogħti permezz ta' gavage orali. L-istudju ta' tossiċità kronika fil-klieb sar bl-ġhoti orali tal-kapsula ta' dimethyl fumarate.

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

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

Sejbiet fil-parti ta' quddiem tal-istonku tal-ġrieden u tal-firien kienu jikkonsistu minn iperplasija skwamuża epiteljali u iperkeratozi; infjammazzjoni; u papilloma taċ-ċelluli skwamuži 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.

Tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp

L-ġhoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien irġiel f'doża ta' 75, 250, u 375 mg/kg/jum qabel u waqt it-tħammir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertility tal-irġiel sal-ogħla doża t-testjata (mill-inqas darbejn tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC). L-ġhoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien nisa f'doża ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum qabel u waqt it-tħammir, li kompla sa Jum 7 tat-tqala, ikkaġuna tnaqqis fin-numru ta' stadji oestrous kull 14-il jum u żied in-numru ta' annimali b'dioestrus imtawwal fl-ogħla doża t-testjata (11-il darba tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC). Madankollu, dan it-tibdil ma affettwax il-fertility jew in-numru ta' feti vijabbi 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' konċentrazzjonijiet 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-ġhoti ta' dimethyl fumarate f'doži orali ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi rrizulta f'effetti avversi materni f'doża li kienet 4 darbiet tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC, u piż baxx fetal u ossifikazzjoni li ttardjat (metatarsali u falangi tar-riglejn ta' wara) f'doża li kienet 11-il darba tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC. Il-piż iktar baxx tal-ġisem fetal u d-dewmien fl-ossifikazzjoni kienu kkunsidrat li huma sekondarji għat-tossiċità materna (tnaqqis fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel).

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

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

Tossiċità f'annimali żgħar

Żewġ studji dwar it-tossiċità f'firien żgħar fl-etià b'għoti orali ta' dimethyl fumarate kuljum mill-jum ta' wara t-tweliż (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 doža ta' 140 mg/kg/jum (madwar 4.6 darbiet id-doža rakkomandata fil-bniedem abbaži ta' *data* limitata tal-AUC f'pazjenti pedjatriċi). Bl-istess mod, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi u l-organi accessori tal-irġiel sal-ogħla doža 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-doža pedjatrika rakkomandata). Madankollu, it-naqqis fil-kontenut minerali tal-ghadam u fid-densità tal-wirk u l-vertebri tal-ġenbejn kienu evidenti fil-firien irġiel żgħar fl-età. Bidliet fid-densitometrija tal-ghadam kienu osservati wkoll fil-firien żgħar fl-età wara l-għoti orali ta' diroximel fumarate, ester fumariku ieħor li jiġi metabolizzat għall-istess metabolit attiv monomethyl fumarate *in vivo*. In-NOAEL għall-bidliet fid-densitometrija fil-firien żgħar fl-età huwa madwar 1.5 darbiet l-AUC preżunta fid-doža pedjatrika rakkomandata. Hi possibbli relazzjoni bejn l-effetti fuq l-ghadam u piż tal-ġisem aktar baxx, iżda l-involviment ta' effett dirett ma jistax jiġi eskluż. Is-sejbiet tal-ghadam huma ta' rilevanza limitata għal pazjenti adulti. Ir-rilevanza għall-pazjenti pedjatriċi mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

Microcrystalline cellulose
Crocarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate
Methacrylic acidMethyl Methacrylate copolymer (1:1)
Methacrylic acid - Ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersjoni 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Kapsuli ibsin gastro-reżistenti ta' 120 mg

14-il kapsula iebsa gastro-reżistenti f'pakketti bil-folji tal-PVC/PE/PVdC aluminju u pakketti bil-folji b'doża wahda u fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu bil-kamin opak abjad tal-polypropylene b'inforra tal-aluminju li tissigilla bl-induzzjoni li fihom 14 jew 60 kapsula iebsa gastro-reżistenti.

Kapsuli ibsin gastro-reżistenti ta' 240 mg

56 jew 168 kapsula iebsa gastro-reżistenti 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 tissigilla bl-induzzjoni li fihom 56 jew 168 kapsula iebsa gastro-reżistenti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediciċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet 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 gastro-reżistenti

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002
EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008
EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' April 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONLIJET JEW RESTRIZZJONLIJET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONLIJET U REKWIŽITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONLIJET JEW RESTRIZZJONLIJET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

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

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

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

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

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici 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 ppreżentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastro-režistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin gastro-režistenti

14-il kapsula gastro-režistenti

14 × 1 kapsuli gastro-režistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 gastro-reżistenti
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 BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-rezistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastrorezistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin gastro-rezistenti

56 kapsula gastro-rezistenti

56 × 1 kapsula gastro-rezistenti

168 kapsula gastro-rezistenti

168 × 1 kapsula gastro-rezistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Užu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folja jew fuq l-istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli gastro-reżistenti
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**KARTUNA TAL-FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastro-režistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli ibsin gastro-režistenti

14-il kapsula gastro-režistenti

60 kapsula gastro-režistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula gastro-režistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin gastro-režistenti

14-il kapsula gastro-režistenti

60 kapsula gastro-režistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli ibsin gastro-režistenti

56 kapsula gastro-režistenti

168 kapsula gastro-režistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-režistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin gastro-režistenti

56 kapsula gastro-režistenti

168 kapsula gastro-režistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGħrif

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Dimethyl fumarate Mylan 120 mg kapsuli ibsin gastro-rezistenti
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-rezistenti
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-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 tieħu Dimethyl fumarate Mylan
3. Kif għandek tieħu Dimethyl fumarate Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen 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' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti f'pazjenti b'età minn 13-il sena 'l fuq.

MS hi kundizzjoni fit-tul li taffettwa lis-sistema nervuża centrali (CNS), li tinkludi l-moħħ u s-sinsla. MS li tirkadi u tbatti hi kkaratterizzata minn attakki ripetuti (rikadut) tas-sintomi tas-sistema nervuża. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal pazjent iż-żda tipikament jinkludu diffikultajiet biex timxi, thossok żbilancjat u diffikultajiet fil-vista (eż. vista mċajpra jew doppja). Dawn is-sintomi jista' jgħibu kompletament meta r-rikkaduta tgħaddi, iż-żda xi problemi jistgħu jipperċi.

Kif jaħdem Dimethyl fumarate Mylan

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

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

Tiħux Dimethyl fumarate Mylan

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Dimethyl fumarate Mylan jista' jaffettwa l-**għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod, il-kliewi u l-fwied tiegħek**. Qabel tibda Dimethyl fumarate Mylan, it-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demm biex jgħodd

in-numru ta' ċelluli bojod tad-demm tiegħek u se jiċċekkja li l-kliewi u fwied jkunu qed jaħdmu kif suppost. It-tabib tiegħek se jitteşjak għal dawn l-affarijiet perjodikament matul il-kura. Jekk in-numru tiegħek ta' ċelluli tad-demm bojod jonqos matul il-kura, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra testijiet addizzjonali jew iwaqqaf il-kura.

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

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

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

Jekk temmen li l-MS tiegħek sejra għall-agħar (eż. dghufija jew bidliet fil-vista) jew jekk tinnota xi sintomi ġoddha, kellem lit-tabib tiegħek minnufih ghax 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 msejjajha sindrome ta' Fanconi ġie rrappurtat b'mediċina li fiha dimethyl fumarate, flimkien ma' fumaric acid esters oħra, li tintuża biex tittratta l-psorjas (marda tal-għilda). Jekk qed tinnota li qed tagħmel iktar awrina, thossok aktar bil-ġħatx u tixrob aktar min-normal, il-muskoli tiegħek jidhru aktar dghajfa, tikser għadma, jew sempliċiment għandek l-uġiġħ, kellem lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr biex dan jiġi investigat b'mod ulterjuri.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt l-10 snin minħabba li m'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Dimethyl fumarate Mylan

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

- mediċini li fihom fumaric acid esters (fumarates) użati għal kura ta' psorjas;
- **mediċini li jaffettaw is-sistema immuni tal-ġisem** li jinkludu **kimoterapija, immunosoppressanti** jew **mediċini oħra** li jintużaw għal kura ta' MS;
- **mediċini li jaffettaw il-kliewi li jinkludu xi antibijotici** (jintużaw għal kura ta' infezzjoni), “**pilloli tal-pipi**” (*dijuretiċi*), **ċerti tipi ta' pilloli kontra l-uġiġħ** (bħal ibuprofen u mediċini simili oħra kontra l-infjammazzjoni u mediċini li jinxraw mingħajr riċetta tat-tabib) u mediċini li fihom **il-lithium**;
- li tieħu Dimethyl fumarate Mylan ma' **ċerti tipi ta' tilqim** (*tilqim ħaj*) jista' jikkawża li tizvilupparek infezzjoni u, għalhekk, għandu jiġi evitat. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandhomx jingħataw tipi oħra ta' tilqim (*tilqim mhux ħaj*).

Dimethyl fumarate Mylan ma' alkohol

Il-konsum ta' iktar minn ammont żgħir (iktar minn 50 ml) ta' xorb alkoholiku qawwi (iktar minn 30% alkohol skont il-volum, eż. spirti) għandu jiġi evitat fi żmien siegħa minn meta jittieħed Dimethyl fumarate Mylan, għax l-alkoħol jista' jinteraqixxi ma' din il-mediċina. Dan jista' jikkawża infjammazzjoni tal-istonku (*gastrite*), speċjalment f'nies li digħi huma suxxettibbi għal gastrite.

Tqala u treddiġħ

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

Tqala

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

Treddiġi

Mħux magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Dimethyl fumarate Mylan tħaddix fil-ħalib tas-sider. Ittabib tiegħek se jagħti parir jekk għandekx twaqqaqaf it-treddiġi, jew tieqaf tuża Dimethyl fumarate Mylan. Dan jinvolvi li tibbilanċja l-benefiċċju tat-treddiġi lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dimethyl fumarate Mylan mħuwiex mistenni jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq u tuża magni.

Dimethyl fumarate Mylan fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu Dimethyl fumarate Mylan

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr 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' ftit ilma. Taqsamx, tfarrakx, thollx, issofx u tomgħodx il-kapsula għax dan jista' jżid xi effetti sekondarji.

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

Jekk tieħu Dimethyl fumarate Mylan aktar milli suppost

Jekk tkun ġadu iż-żejjed kapsuli, **kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente**. Jista' jkollok effetti sekondarji bħal dawk deskritti hawn taħt f'sezzjoni 4.

Jekk tinsa tieħu Dimethyl fumarate Mylan

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Dimethyl fumarate Mylan jista' jbaxxi l-ghadd ta' limfociti (tip ta' ċelluli tad-demm bojod). Li jkollok ghadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod - jista' jžid ir-riskju ta' infelizzjoni tiegħek, li jinkludi r-riskju ta' infelizzjoni rari fil-moħħ li tissejja ġew lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). PML tista' twassal f'dizabbiltà severa jew mewt. PML seħhet wara sena sa 5 snin ta' kura u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod fid-demm tiegħek matul il-kura tiegħek, u inti għandek toqghod attent għal kwalunkwe sintomi potenzjali ta' PML kif deskrirt hawn taħt. Ir-riskju ta' PML jista' jkun oħla jekk fil-passat ħadt mediciċina li tikkawża l-indeboliment tal-funzjonalità tas-sistema immuni ta' ġismek.

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija ġdidha jew aggravament tad-dgħufija fuq naħha waħda tal-ġisem; guffaġni; tibdil fil-vista, fil-ħsieb, jew memorja; jew konfużjoni jew tibdil fil-personalità, jew problemi biex titkellem jew tikkomunika li jidmu għal aktar minn ffit jiem. Għalhekk, jekk temmen li l-MS tiegħek tkun sejra għall-agħar jew jekk tinnota kwalunkwe sintomu ġdid waqt li tkun qed tieħu l-kura b'Dimethyl fumarate Mylan, hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun. Barra minn hekk, kellem lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lil min jieħu ħsiebek biex tħarrrafhom dwar il-kura tiegħek. Jista' jkun li tiżviluppa sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

→ **Čempel lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.**

Reazzjonijiet allergiči severi

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

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

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

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

→ **Għandek tieqaf tieħu Dimethyl fumarate Mylan u cċempel lil tabib immedjatament.**

Effetti sekondarji oħrajn

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw iktar minn persuna minn kull 10)

- wiċċek isir aħmar jew ġismek thossu sħun, jaħraq, jaħraq ħafna jew bil-ħakk (*fwawar*)
- ippurgar artab (*dijarea*)
- thħossok imdardar (*nawsja*)
- uġiġi fl-istonku jew bugħawwieg fl-istonku

→ **Li tieħu l-mediciċina tiegħek mal-ikel jista' jgħin biex inaqqa l-effetti sekondarji msemmija hawn fuq.**

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

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

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa 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 jaħarqu, thoss is-shana
- ġilda bil-ħakk (*pruritus*)
- raxx
- tbajja' roža jew ħomor fuq il-ġilda (*eritema*)
- telf ta' xagħar (alopecja)

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

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

Mħux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna minn kull 100)

- reazzjonijiet allerġiči (*sensitività ecceziva*)
- tnaqqis fil-pjastrini tad-demm

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna minn kull 1000)

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

Mħux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) b'sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk jew ugħiġ fil-ġilda, tipikament fuq naħha waħda tan-naħha ta' fuq tal-ġisem jew tal-wiċċe, u sintomi oħrajn, bħal deni u dgħufija fl-istadji bikrin tal-infezzjoni, segwiti minn tmewwit, ħakk jew irqajja' ħomor b'uġiġ sever
- flissjoni (rinorrea)

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

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

Xi effetti sekondarji kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adolexxenti milli fl-adulti, eż. uġiġ ta' ras, uġiġ fl-istonku jew bugħawwieg fl-istonku, thossok imdardar (rimettar), uġiġ fil- grizmejn, sogħla, u čikli mestruwali bl-uġiġ.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen Dimethyl fumarate Mylan

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

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

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri 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 (ara sejjjoni 2'), Dimethyl fumarate Mylan fih is- 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 gastro-rezistenti huma kapsuli ibsin gastro-rezistenti ġodor 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 gastro-rezistenti u fliexken tal-plastik li fihom 14 jew 60 kapsula iebsa gastro-rezistenti.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg kapsuli ibsin gastro-rezistenti huma kapsuli ibsin gastro-rezistenti ġodor 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 gastro-rezistenti.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifatturi

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġgbok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris 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
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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