

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastroreżistenti

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin tal-ġelatina, tul: 19 mm, b'korp abjad u għatu aħdar ċar, stampati fuq il-korp b''120 mg'.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin tal-ġelatina, tul: 23 mm, ħodor ċari, stampati fuq il-korp b''240 mg'.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

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

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

Dimethyl fumarate Neuraxpharm għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Għal daww il-pazjenti li

jista' jkollhom reazzjonijiet avversi ta' fwawar jew gastrointestinali, li jieħdu Dimethyl fumarate Neuraxpharm mal-ikel jista' jtejjeb it- tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Hemm *data* limitata disponibbli fi tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dimethyl fumarate fit-tfal ta' inqas minn 10 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. 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, jinħallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-granuli timpedixxi effetti irritant fuq l-apparat gastrointestinali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) suspettata jew ikkonfermata.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Testijiet tal-laboratorju/demm

Funzjoni tal-kliewi

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

Funzjoni tal-fwied

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, li tinkludi żieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 darbiet tal-limitu normali tan-naħa ta' fuq (upper limit of normal, ULN)) u żieda fil-livelli totali tal-bilirubina ($\geq 2x$

ULN) tista' tirrizulta mill-kura b'dimethyl fumarate. Il-hin li jibda jista' jkun granet, diversi ġimghat 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 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, għadd shiħ kurrenti tad-demmm, li jinkludi l-limfoċiti, irid jitwettaq. Jekk jinstab li l-għadd tal-limfoċiti jkun taħt il-medda normali, evalwazzjoni bir-reqqa tal-kawżi possibbli għandha titlesta qabel il-bidu tal-kura. Dimethyl fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'għadd baxx ta' limfoċiti li kien jeżisti minn qabel u għandu jkun hemm kawtela meta pazjenti bhal dawn jiġu kkurati. It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti li jkollhom limfopenija severa (għadd ta' limfoċiti $<0.5 \times 10^9/L$).

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

Hi rakkomandata vigilanza aħjar minħabba riskju oġġla ta' PML f'pazjenti b'limfopenija, kif ġej:

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

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

Immaġni ta' riżonananza manjetika (MRI)

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

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

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

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

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

- it-tul ta' żmien tat-terapija b'dimethyl fumarate. Il-każijiet ta' PML sehhew bejn wieħed u ieħor wara sena sa 5 snin ta' kura, għalkemm ir-relazzjoni eżatta mat-tul ta' żmien tal-kura mhijiex magħrufa.

- tnaqqis kbir fl-ghadd ta' ċelluli T CD4+ u speċjalment fl-ghadd 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 tipiċi ta' MS jew jekk possibbilment jindikaw PML.

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

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

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

Kura fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

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

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

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

Indeboliment sever tal-kliwi jew tal-fwied

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

Mard gastrointestinali sever attiv

Dimethyl fumarate għadu ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever attiv u għalhekk

għandha tintuża kawtela f' dawn il-pazjenti.

Fwawar

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

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

Reazzjonijiet anafilattiċi

Każijiet ta' anafilassi/reazzjoni anafilattojde ġew irrappurtati wara l-ġhoti 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 mhuwiex magħruf. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment isehħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jsehħu wkoll fi kwalunkwe hin matul il-kura, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jiehdu dimethyl fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

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

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

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Ġew irrappurtati każijiet ta' herpes zoster b' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ma kinux serji, iżda, ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b' herpes zoster, herpes zoster meningoencefalite, u herpes zoster meningomijelite. Dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jsehħu fi kwalunkwe hin matul il-kura. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster speċjalment meta tiġi rrappurtata limfoċitopenija fl-istess hin. Jekk issehħ herpes zoster, għandha tingħata l-kura xierqa għal herpes zoster. It-twaqqif tal-kura b' dimethyl fumarate għandu jiġi kkunsidrat f' pazjenti b' infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tfieq (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

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

Sindrome ta' Fanconi

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

Eċċipjenti

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

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

Terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi jew b'kortikosteroidi

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

Tilqim

L-għoti fl-istess hin ta' tilqim mhux ħaj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim, jista' jiġi kkunsidrat waqt it-terapija b'dimethyl fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent b'RRMS, pazjenti fuq dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum għal mill-inqas 6 xhur (n=38) jew non-pegylated interferon għal mill-inqas 3 xhur (n=33), ħolqu rispons immuni komparabbli (definit bħala 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 (antigen indipendenti taċ-ċelluli T) varja fiż-żewġ gruppi ta' kura. Rispons immuni pożittiv definit bħala żieda ta' ≥ 4 darbiet fit-titru tal-antikorpi għat-tliet tilqimiet, inkiseb minn inqas individwi fiż-żewġ gruppi ta' kura. Differenzi numeriċi żgħar fir-rispons għat-toxoid tat-tetnu u polysaccharide ta' serotip 3 pneumokokkali ġew osservati favur non-pegylated interferon.

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

Derivattivi oħrajn ta' fumaric acid

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

Fil-bnedmin, dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' esterases qabel jilhaq iċ-

ċirkolazzjoni sistemika u metabolizmu addizzjonali jsehh permezz tač-ċiklu ta' tricarboxylic acid, minghajr ebda involviment tas-sistema ta' ċitokrom P450 (CYP). Riskji potenzjali ta' interazzjonijiet ma' ġewx identifikati minn studji *in vitro* dwar inibizzjoni ta' CYP u studji ta' induzzjoni, studju dwar p-glikoproteina, jew studji dwar it-twaħħil mal-proteini ta' dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq dimethyl fumarate

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

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

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

Il-konsum ta' ammonti moderati ta' alkoħol ma bidlux l-esponiment għal dimethyl fumarate u ma kienx assoċjat ma' żieda fir-reazzjonijiet avversi. Il-konsum ta' ammonti kbar ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% ta' alkoħol skont il-volum) għandu jiġi evitat sa siegħa wara li jittiehed Dimethyl fumarate, għax l-alkoħol jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet 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-ġhoti flimkien ta' dimethyl fumarate ma' kontraċettivi orali kombinati (norgestimate u ethinyl oestradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettivi orali. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħrajn, madankollu, effett ta' dimethyl fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont moderat ta' data disponibbli dwar nisa tqal (bejn 300 - 1,000 riżultat tat-tqala), ibbażati fuq registru tat-tqala u rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fir-registru tat-tqala ta' dimethyl fumarate, 289 riżultat tat-tqala miġbura prospettivament ġew dokumentati f'pazjenti b'MS li kienu esposti għal dimethyl fumarate. It-tul medjan ta' esponiment għal dimethyl fumarate kien ta' 4.6 ġimgħat ta' tqala b'esponiment limitat wara s-sitt ġimgħa ta' tqala (44 riżultati ta' tqala). L-esponiment għal dimethyl fumarate waqt tqala bikrija ma jindika l-ebda tossiċità malformativa jew tal-prospettivament prospettivament you -fetu/trabi tat-twelid 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 tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, ikun aħjar li jiġi evitat l-użu ta' dimethyl fumarate waqt it-tqala. Dimethyl fumarate għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dimethyl fumarate m'għandu l-ebda effett jew ftit 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%), uġiġħ addominali (10%), uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq (10%)). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdwu 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 rappurtati b'mod komuni li wasslu għat-twaqqif tal-kura huma fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar jaħarqu (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla ma' placebo, rispettivamente. Il-fwawar normalment huma deskritti bħala fwawar jew fwawar jaħarqu, iżda jistgħu jinkludu

avvenimenti oħrajn (eż. shana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta' ħruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdwu 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-maġġoranza kellhom avvenimenti ta' fwawar li kienu ħfief jew moderati fis-severità. B'kolloxx, 3% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minhabba l-fwawar. L-inċidenza ta' fwawar serji li jistgħu jkunu kkaratterizzati minn eritema ġeneralizzata, raxx u/jew ħakk tal-ġilda ġiet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti 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%], uġiġħ addominali fin-naha ta' fuq [10% kontra 6%], uġiġħ addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo, rispettivament. Reazzjonijiet avversi gastrointestinali għandhom tendenza li jibdwu 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-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom reazzjonijiet avversi gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minhabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, ġiet osservata f'1% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

Fuq il-bażi ta' studji kkontrollati bi placebo, il-maġġoranza ta' pazjenti biż-żidiet kellhom 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-placebo ġiet osservata primarjament matul l-ewwel 6 xhur ta' kura. Żidiet ta' alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase li kienu ≥ 3 darbiet il-ULN, rispettivament, ġew osservati f'5% u 2% tal-pazjenti kkurati bi placebo u f'6% u 2% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate. It-twaqqif tal-kura minhabba transaminases tal-fwied għolja kien ta' < 1% u kien simili f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate jew placebo. Żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess ħin fil-bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN, ma kinux osservati fl-istudji kkontrollati bi placebo.

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

Limfopenija

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

Fi studji kliniċi (kemm kontrollati u mhux kontrollati), 41% tal-pazjenti li nġhataw kura b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bħala < $0.91 \times 10^9/L$). Ġiet osservata limfopenija ħafifa (għadd ≥ $0.8 \times 10^9/L$ sa < $0.91 \times 10^9/L$) f'28% tal-pazjenti; ġiet osservata limfopenija moderata (għadd ≥ $0.5 \times 10^9/L$ sa < $0.8 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur f'11% tal-pazjenti; u ġiet osservata limfopenija severa (għadd < $0.5 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur fi 2% tal- pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-għadd ta' limfoċiti baqa'

$< 0.5 \times 10^9/L$ b'terapija kontinwa.

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

Lewkoenċefalopatija multifokali rogressiva (PML)

Ġew irrappurtati 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'wahda mill-provi kliniċi, pazjent wiehed li kien qed jiehu dimethyl fumarate żviluppa PML fi sfond ta' limfopenija severa fit-tul (għadd ta' limfoċiti l-aktar $< 0.5 \times 10^9/L$ għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-PML seħhet ukoll fil-preżenza ta' limfopenija moderata u hafifa ($> 0.5 \times 10^9/L$ sa $< LLN$, kif definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali).

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

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

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster bl-użu ta' dimethyl fumarate. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul, li fih 1,736 individwu b'MS ġew ittrattati, madwar 5% tal-individwi esperjenzaw avveniment wiehed jew aktar ta' herpes zoster, li minnhom 42% kienu hfief, 55% kienu moderati u 3% kienu severi.

Iż-żmien għall-bidu tal-avveniment mill-ewwel doża ta' Tecfidera varja minn madwar 3 xhur sa 10 snin. Erba' pazjenti esperjenzaw avvenimenti serji, li kollha ġew solvuti. Hafna individwi, inklużi dawk li esperjenzaw infezzjoni serja ta' herpes zoster, kellhom għadd ta' limfoċiti oghla mil-limitu t'isfel tan-normal. Fil-maġġoranza tal-individwi li kellhom għadd ta' limfoċiti taħt l-LLN fl-istess hin, il-limfopenija kienet ikklasifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-maġġoranza tal-każijiet tal-infezzjoni ta' herpes zoster ma kinux serji u fiequ bil-kura. Hemm data limitata disponibbli dwar l-għadd ta' limfoċiti assolut (*absolute lymphocyte count*, ALC) f'pazjenti b'infezzjoni ta' herpes zoster fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Izda, meta ġew irrappurtati, hafna mill-pazjenti esperjenzaw limfopenija moderata ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$) jew severa ($< 0.5 \times 10^9/L$ sa $0.2 \times 10^9/L$) (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

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

Il-livelli ta' 1,25-dihydroxyvitamin D naqsu fil-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo (medjan ta' tnaqqis perċentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 25% kontra 15%, rispettivament) u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde (PTH) żdiedu fil-pazjenti kkurati b'dimethyl

fumarate meta mqabbla mal-placebo (medjan taż-zieda perċentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 29% kontra 15%, rispettivament). Il-medja tal-valuri għaž-żewġ parametri baqgħet fil-medda normali.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova open-label ta' 96 ġimgħa, randomised attiva kkontrollata pazjenti pedjatriċi b'RRMS (n=7 minn 10 sa anqas 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 segwiti minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi deher simili għal dak osservat qabel f'pazjenti adulti.

Id-disinn tal-prova klinika pedjatrika kien differenti mill-provi kliniċi kkontrollati bi placebo għall-adulti. Għalhekk, kontribut ta' disinn ta' provi kliniċi għal differenzi numerici fir-reazzjonijiet avversi bejn il-popolazzjoni pedjatrika u adulta, ma jistax jiġi eskluż. Disturbi gastrointestinali kif ukoll disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali u l-avvenimenti avversi ta' wġiġh ta' ras u dismenorrea kienu rrappurtati aktar ta' spiss ($\geq 10\%$) fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta. Dawn l-avvenimenti avversi kienu rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi fil-perċentwali li ġejjin:

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

Fi studju żgħir mhux ikkontrollat li dam 24 ġimgħa, *open-label*, f'pazjenti pedjatriċi b'RRMS li kellhom minn 13 sa 17-il sena (120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem, segwiti minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tal-kura; n=22), segwit minn studju ta' estensjoni ta' 96 ġimgħa (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 mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta'azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

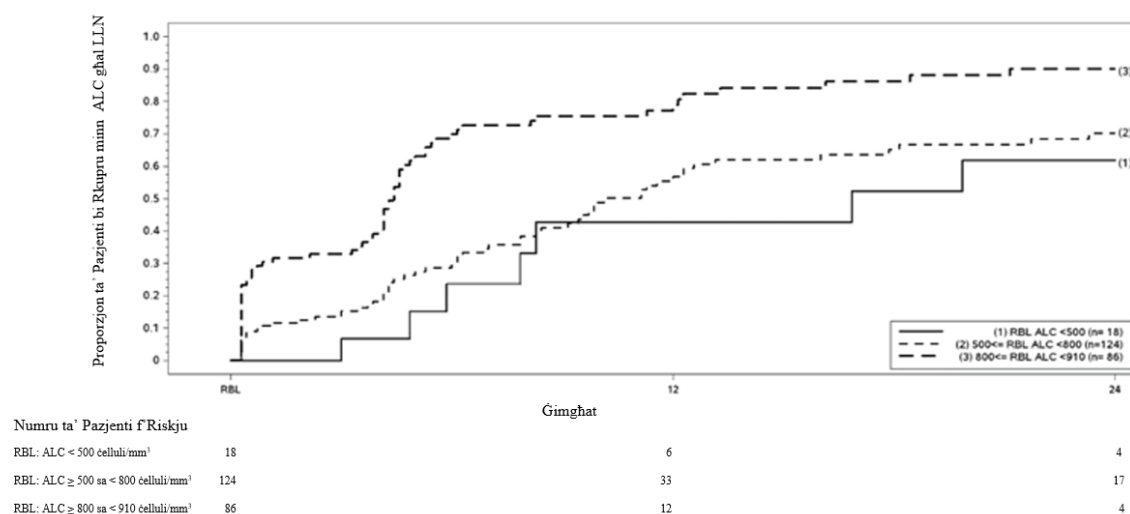
Effetti fuq is-sistema immuni

Fi studji kliniċi ta' qabel l-użu kliniku u fi studji kliniċi, dimethyl fumarate wera propjetajiet kontra l-infjammazzjoni u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate, il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate, naqqas b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immuni u l-hruġ sussegwenti ta' cytokines proinfjammatorji b'risposta għal stimuli infjammatorji f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, dimethyl fumarate affettwata l-fenotipi tal-limfoċiti permezz ta' regolazzjoni 'l isfel ta' profili ta' cytokine proinfjammatorji (T_H1 , T_H17), u għandu tendenza lejn il-produzzjoni kontra l-infjammazzjoni (T_H2). Dimethyl fumarate wera attività terapewtika f'mudelli multipli ta' ħsara infjammatorja u newroinfjammatorja. Fi studji ta' Fażi 3 f'pazjenti b'MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), meta kien hemm kura b'dimethyl fumarate, il-medja tal-ġhadd ta' limfoċiti naqas bħala medja b'madwar 30% mill-valur fil-linja bażi matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. F'dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu t-terapija bl-ġhadd ta' limfoċiti taħt il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (LLN, $0.9 \times 10^9/L$) kienu mmonitorjati għall-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-linja bażi tal-irkupru (RBL, *recovery baseline*) kienet definita bħala l-aħħar 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'Ġimgha 12 u Ġimgha 24 li kellhom limfopenija ħafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma ppreżentati f'Tabella 1, Tabella 2, u Tabella 3 b'intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jseħħu f'kull punt ta' sett partikolari. L-iżball standard tal-istimatur tal-funzjoni tas-sopravivenza ta' Kaplan-Meier huwa kkomputat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; proporzjon ta' pazjenti bi rkupru għal LLN ta'

≥ 910 ċellula/mm³ ($0.9 \times 10^9/L$) mil-linja bażi tal-irkupru (RBL)



Nota: 500 ċellula/mm³, 800 ċellula/mm³, 910 ċellula/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-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

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

^a Pazjenti b'ALC < $0.9 \times 10^9/L$ 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-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

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

^a Pazjenti b'ALC < $0.8 \times 10^9/L$ 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-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċċ-tabell (Tabella 4) u s-sigurtà ntwerew f'pazjenti b'punteġġi tal-expanded disability status scale (EDSS) li jvarjaw minn 0 sa 5 inklużivi, li kellhom mill-inqas 1 rikaduta matul is-sena qabel ma ntgħażlu b'mod każwali, jew fis-6 ġimghat 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-karatteristiċi fil-linja bażi: età ta' 39 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 7 snin, punteġġ EDSS ta' 2.0. Flimkien ma' dan, 16% tal-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5, 28% kellhom ≥ 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 bażi (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ 1.4).

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

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

Tabella 4: Punti aħharin kliniċi u ta' MRI għall-istudji DEFINE u CONFIRM

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

^aL-analizi kollha tal-punti kliniċi ahharin kienu tat-tip intenzjoni-biex-tikkura; ^bL-analizi bl-MRI użat koorti MRI

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

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

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

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

Effikacija f'pazjenti b'attività qawwiya tal-marda

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, ġie 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 ċar. Minhabba d-disinn tal-istudji, attività qawwija tal-marda kienet definita kif ġej:

- Pazjenti b'2 rikaduti jew iktar f'sena, u b'leżjoni waħda li ttejjeb Gd jew iżjed fuq MRI tal-moħħ (n=42 f'DEFINE; n=51 f'CONFIRM jew,
- Pazjenti li ma jkunux irrispondew għal kors shih u adegwat (mill-inqas sena ta' kura) ta' beta-interferon, u li kellhom mill-inqas 1 rikaduta fis-sena ta' qabel waqt li kienu qeghdin 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 ħamsin pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg darbtejn kuljum orali) jew interferon beta-1a (30 µg IM darba fil-ġimgħa) għal 96 ġimgħa. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti ħielsa minn leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Il-punt aħħari sekondarju ewlieni kien in-numru ta' leżjonijiet T2-hyperintense godda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Qed tiġi ppreżentata l-istatistika deskrittiva peress li l-ebda ipoteżi konfirmatorja ma kienet ipplanata minn qabel għall-punt aħħari primarju.

Il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT bl-ebda leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru kif deher fl-MRI f'ġimgħa 96 relattiv għal-linja bażi kien 12.8% għal dimethyl fumarate kontra 2.8% fil-grupp interferon beta-1a. Il-medja tan-numru ta' leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru f'ġimgħa 96 meta mqabbla mal-linja bażi, aġġustata għan-numru ta' leżjonijiet T2 u għall-età (popolazzjoni ITT minbarra pazjenti mingħajr kejl bl-MRI) kienet 12.4 għal dimethyl fumarate u 32.6 għal interferon beta-1a.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

It- T_{max} ta' monomethyl fumarate hu minn sagħtejn sa 2.5 sigħat. Billi dimethyl fumarate kapsuli ibsin gastroreżistenti, fihom granulat, li huma protett minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel iħallu l-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħa). Wara l-ġħoti ta' 240 mg darbtejn kuljum mal-ikel, il-medjan massimu (C_{max}) kien ta' 1.72 mg/l u l-esponiment totali taż-żona ta' taħt il-kurva ("area under the curve", AUC) kien ta' 8.02 h.mg/l f'individwi bi sklerożi multipla. B'kollox, is- C_{max} u l-AUC żdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (120 mg sa 360 mg).

F'individwi bi sklerożi multipla, żewg dożi ta' 240 mg ingħataw f'intervall ta' 4 sigħat bħala parti minn kors ta' dożaġġ ta' tliet darbjet kuljum. Dan irriżulta f'akkumulazzjoni minima ta' esponiment li tirriżulta f'żieda fil-medjan tas- C_{max} ta' 12% meta mqabbla mad-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (1.72 mg/l għal darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 1.93 mg/l għal tliet darbjet kuljum) mingħajr ebda implikazzjonijiet tas-sigurtà.

L-ikel ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' dimethyl fumarate. Madankollu, dimethyl fumarate għandu jittiehed mal-ikel minhabba tollerabilità mtejbja 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-twahhil mal-proteini fil-plażma tal-bniedem ta' monomethyl fumarate ġeneralment ivarja bejn 27% u 40%.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-immifsejn ta' CO_2 hi r-rotta primarja tal-eliminazzjoni ta' dimethyl fumarate li tammonta għal 60% tad-doża. L-eliminazzjoni mill-kliwi 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-maġġoranza tal-individwi. L-akkumulazzjoni ta' dimethyl fumarate jew ta' monomethyl fumarate ma sseħx b'doži multipli ta' dimethyl fumarate fil-kors terapewtiku.

Linearità

L-esponiment għal dimethyl fumarate jizdied b'mod bejn wiehded u ieħor proporzjonali 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 speċjali

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

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' 240 mg ta' dimethyl fumarate darbtejn kuljum ġie evalwat fi studju żgħir mhux ikkontrollat, open-label, f'pazjenti b'RRMS li kellhom minn 13 sa 17-il sena (n=21). Il-farmakokinetika ta' dimethyl fumarate f'dawn il-pazjenti adolexxenti kienu konsistenti ma' dak li ġie osservat fil-passat f'pazjenti adulti (C_{max} : 2.00 ± 1.29 mg/L; AUC_{0-12hr} : 3.62 ± 1.16 h.mg/L, li jikkorrispondu 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 ġewx osservati fl-istudji kliniċi, iżda ġew osservati fl-annimali f'livelli ta' esponiment li kienu simili għall-livelli ta' esponiment kliniku.

Ġenotossicità

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

Karċinoġenesi

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

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

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

Tossikoloġija

Saru studji mhux kliniċi 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' tossicità kronika fil-klieb sar bl-ġħoti 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 tat-tubuli tal-kliewi, li tissuggerixxi li kien hemm ħsara, ġiet osservata fl-ispeċi kollha. Iperplasija tubulari tal-kliewi ġiet osservata fil-firien b'dożaġġ matul ħajjithom (studju li dam sentejn). Fil-klieb li rċievu dożi orali kuljum ta' dimethyl fumarate għal 11-il

xahar, il-marġni kkalkulata għal atrofiġa kortikali għet osservata f'livell ta' 3 darbiet tad-doża rakkomandata, ibbażat fuq l-AUC. Fix-xadini li rċew doži orali kuljum ta' dimethyl fumarate għal 12-il xahar, għet osservata nekrozi ta' ċellula waħda f'livell ta' darbtejn tad-doża rakkomandata, ibbażat fuq l-AUC. Fibrozi interstizjali u atrofiġa kortikali ġew osservati f'livell li kien 6 darbiet tad-doża rakkomandata bbażat fuq l-AUC. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

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

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

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-tgħammir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel sal-ogħla doża ttestjata (mill-inqas darbtejn 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-tgħammir, li kompli sa Jum 7 tat-tqala, ikkaġuna tnaqqis fin-numru ta' stadji oestrous kull 14-il jum u žied in-numru ta' annimali b'dioestrus imtawwal fl-ogħla doża ttestjata (11-il darba tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC). Madankollu, dan it-tibdil ma affettwax il-fertilità jew in-numru ta' feti vijabbli li ġew prodotti.

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

L-ġhoti orali ta' dimethyl fumarate f'doži ta' 25, 75, u 150 mg/kg/jum lil fniek tqal matul l-organogenezi ma kellu l-ebda effetti fuq l-iżvilupp embrijufetali u rriżulta fi tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm f'doża li kienet 7 darbiet tad-doża rakkomandata u žied l-abortion 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-treddiġ irriżulta 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-fertilità 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-età b'ġhoti orali ta' dimethyl fumarate kuljum mill-jum ta' wara t-twelid (PND, *post-natal day*) 28 sa PND 90-93 (ekwivalenti għal madwar 3 snin u aktar fil-bnedmin) urew tossiċitajiet tal-organi fil-mira fil-kliwi u fil-parti ta' quddiem tal-istonku simili għal dawki li ġew osservati f'annimali adulti. Fl-ewwel studju, dimethyl fumarate ma affettwax l-iżvilupp, l-imġiba newroloġika jew il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa sal-ogħla doża ta' 140 mg/kg/jum (madwar 4.6 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem 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 aċċessorji tal-irġiel sal-oghla doża ta' dimethyl fumarate ta' 375 mg/kg/jum fit-tieni studju li sar f'firien irġiel żgħar fl-età (madwar 15-il darba l-AUC putattiv tad-doża pedjatrika rakkomandata). Madankollu, it-tnaqqis fil-kontenut minerali tal-għadam u fid-densità tal-wirk u l-vertebri tal-ġenbejn kienu evidenti fil-firien irġiel żgħar fl-età. Bidliet fid-densitometrija tal-għadam kienu osservati wkoll fil-firien żgħar fl-età wara l-ġhoti 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-doża pedjatrika rakkomandata. Hi possibbli relazzjoni bejn l-effetti fuq l-għadam u piż tal-ġisem aktar baxx, iżda l-involviment ta' effett dirett ma jistax jiġi eskluż. Is-sejbiet tal-għadam huma ta' rilevanza limitata għal pazjenti adulti. Ir-rilevanza għall-pazjenti pedjatriki mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Croscarmellose sodium

Silica colloidal anhydrous

Sodium stearyl fumarate

Methacrylic acid - methyl methacrylate copolymer (1:1)

Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 percent

Talc

Triethyl citrate

Polysorbate 80

Glycerol monostearate 40-55

Kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Brilliant Blue FCF (E133)

Linka tal-kapsula

Shellac glaze

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)

Ammonium hydroxide 28%

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Kapsuli ibsin gastroreżistenti ta' 120 mg

14 jew 56 kapsula f'folji tal-Aluminju/PVC/PVDC.

14 x 1 kapsula f'folji mtaqqba ta' doża waħda tal-Aluminju/PVC/PVDC.

Kapsuli ibsin gastroreżistenti ta' 240 mg

14, 56, 168 jew 196 kapsula f'folji tal-Aluminju/PVC/PVDC.

56 x 1 kapsula f'folji mtaqqba ta' doża waħda tal-Aluminju/PVC/PVDC.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Spanja

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

EU/1/24/1810/001

EU/1/24/1810/002

EU/1/24/1810/003

EU/1/24/1810/004

EU/1/24/1810/005

EU/1/24/1810/006

EU/1/24/1810/007

EU/1/24/1810/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Il-Polonja

jew

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba, Il-Polonja

jew

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona – Spanja

jew

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld - Ġermanja

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

dimethyl fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastoreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il kapsula ibsin gastoreżistenti
56 kapsula ibsin gastoreżistenti
14 x 1 kapsula ibsin gastoreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1810/001 14-il kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/002 14 x 1 kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/003 56 kapsula ibsin gastroreżistenti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

dimethyl fumarate neuraxpharm 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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
 dimethyl fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il kapsula ibsin gastroreżistenti
 56 kapsula ibsin gastroreżistenti
 14-il kapsula ibsin gastroreżistenti
 168 kapsula ibsin gastroreżistenti 196 kapsula ibsin gastroreżistenti 56 x 1 kapsula ibsin gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1810/004	14-il kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/005	56 kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/006	56 x 1 kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/007	168 kapsula ibsin gastroreżistenti
EU/1/24/1810/008	196 kapsula ibsin gastroreżistenti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Dimethyl fumarate neuraxpharm 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

Kapsuli ta' 240 mg:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOJL TAL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

dimethyl fumarate

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOJL TAL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

dimethyl fumarate

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

dimethyl fumarate

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Dimethyl fumarate Neuraxpharm u għalxiex jintuża

X'inhum Dimethyl fumarate Neuraxpharm

Dimethyl fumarate Neuraxpharm hi medicina li fiha s-sustanza attiva **dimethyl fumarate**.

Għalxiex jintuża Dimethyl fumarate Neuraxpharm

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

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

Kif jaħdem Dimethyl fumarate Neuraxpharm

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

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

Tihux Dimethyl fumarate Neuraxpharm

- **Jekk inti allergiku għal dimethyl fumarate** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **Jekk ikun hemm suspett li inti tbatu minn xi infezzjoni rari fil-moħħ imsejha**

lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) jew jekk giet ikkonfermata l-PML.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Dimethyl fumarate Neuraxpharm jekk għandek:

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Dimethyl fumarate Neuraxpharm

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra, b'mod partikulari:

- medicini li fihom **fumaric acid esters** (fumarates) użati għal kura ta' psorjasi
- **medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tal-ġisem** li jinkludu **kimoterapija**, **immunosuppressanti** jew **medicini ohrajn li jintużaw għal kura ta' MS**;
- **medicini li jaffettwaw il-kliewi li jinkludu xi antibijotiċi** (jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet), **"pilloli tal-pipi"** (*diuretiċi*), **ċerti tipi ta' pilloli kontra l-uġiġħ** (bħal ibuprofen u medicini simili ohrajn kontra l-infjammazzjonijiet u medicini li jinxtraw mingħajr riċettat-tabib) u medicini li fihom il-**lithium**; Li tiehu Dimethyl fumarate Neuraxpharmma' ċerti tipi ta' tilqim (*tilqim ħaj*) jista' jikkawża li tiżviluppalek infezzjoni u, għalhekk, għandu jiġi evitat. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar jekk għandhomx jingħataw tipi ohra ta' tilqim (tilqim mhux ħaj).

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 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 jittiehed Dimethyl fumarate Neuraxpharm, għax l-alkohol jista' jinteraġixxi ma' din il-medicina. Dan jista' jikkawża

infjammazzjoni tal-istonku (*gastrite*), speċjalment f' nies li diġà huma suxxettibbli għal gastrite.

Tqala u treddigh

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

Tqala

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Dimethyl fumarate Neuraxpharm tgħaddix fil-halib tas-sider. It-tabib tiegħek se jagħti parir jekk għandekx twaqqaf it-treddigh, jew tieqaf tuża Dimethyl fumarate Neuraxpharm. Dan jinvolvi li tibbilanċja l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dimethyl fumarate Neuraxpharm mhuwiex mistenni jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq u tuża magni.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Dimethyl fumarate Neuraxpharm

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

Doża tal-bidu

: 120 mg darbtejn kuljum.

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

Doża regolari

: 240 mg darbtejn kuljum.

Dimethyl Fumarate Propharma huwa għal użu orali

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

Hu Dimethyl Fumarate Propharma mal-ikel – dan jista' jgħin biex inaqqas xi wħud mill-effetti sekondarji komuni hafna (elenkati f'sezzjoni 4)

Jekk tiehu Dimethyl Fumarate Propharma aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Dimethyl Fumarate Propharma

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Dimethyl fumarate Neuraxpharm jista' jibaxxi l-għadd ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli tad-demem bojod). Li jkollok għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod għal perjodu twil ta' żmien jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni tiegħek, li jinkludi r-riskju ta' infezzjoni rari fil-moħħ li tissejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).

PML tista' twassal f'diżabbiltà severa jew mewt. PML seħħet wara sena sa 5 snin ta' kura u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod fid-demem tiegħek matul il-kura tiegħek, u inti għandek toqgħod attent għal kwalunkwe sintomi potenzjali ta' PML kif deskritt hawn taħt. Ir-riskju ta' PML jista' jkun oghla jekk fil-passat hadt medicina li tikkawża l-indeboliment tal-funzjonalità tas-sistema immuni ta' ġismek.

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

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

Reazzjonijiet allergiċi severi

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi ma tistax tiġi stmata mill-informazzjoni disponibbli (mhux magħrufa). Li wiċċek jew ġismek isiru ħomor (*fwawar*) hu effett sekondarju komuni hafna. Madankollu, jekk ikollok il-fwawar akkumpanjati minn raxx aħmar jew urtikarja u jkollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi:

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

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

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

Komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10)

- wiċċek isir aħmar jew ġismek thossu shun,

- jahraq, jahraq hafna jew bil-hakk (*fwawar*)
- ippurgar artab (*dijarea*)
- thossok imdardar (*nawseja*) uġiġh fl-istonku jew bughawwieġ fl-istonku

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

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

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10)

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

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

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

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 100)

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

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett

sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Dimethyl fumarate Neuraxpharm

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

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP".

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dimethyl fumarate Neuraxpharm

Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate.

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

kontenut tal-kapsula: croscarmellose sodium, silica, colloidal anhydrous, sodium stearyl fumarate, methacrylic acid- methyl methacrylate copolymer (1:1), methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersjoni 30 percent, talc, triethyl citrate, polysorbate 80, glycerol monostearate 40-55; kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), brilliant blue FCF (E133); linka tal-kapsula: shellac glaze, black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520), ammonium hydroxide 28%.

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

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli tal-ġelatina ibsin, tul: 19 mm b'korp abjad u għatu aħdar ċar, stampati fuq il-korp b'120 mg' u huma disponibbli f'pakketti li fihom 14 jew 56 kapsula u 14 x 1 kapsula f'folji mtaqqba ta' doża waħda.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli tal-ġelatina ibsin, tul: 23 mm, ħodor ċari, stampati fuq il-korp b'240 mg' u huma disponibbli f'pakketti li fihom 14, 56, 168 jew 196 kapsula u 56 x 1 kapsula f'folji mtaqqba ta' doża waħda.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanja
Tel: +34 93 475 96 00
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Manifattur

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
II-Polonja

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba
II-Polonja

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona - Spanja

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld - Germanja

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

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf.: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 475 96 00

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.: +34 93 475 96 00

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 70 208 5211

Norge

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf.: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 783 423 453

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 (0)1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

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

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