

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg kapsuli gastoreżistenti, ibsin
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg kapsuli gastoreżistenti, ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg:

Kull kapsula fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg:

Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula gastro-reżistenti, iebsa

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: kapsuli ibsin tal-gelatina, tul: 19 mm, b'korp abjad u għatu aħdar ċar, stampati fuq il-korp b''120 mg'.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: kapsuli ibsin tal-gelatina, tul: 23 mm, ħodor ċari, stampati fuq il-korp b''240 mg'.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dimethyl fumarate Polpharma 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-supervizjoni 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 tittieħed doża doppja. Il-pazjent jista' jieħu d-doża maqbuża biss jekk iħalli 4 sigħat bejn id-doži. Inkella l-pazjent għandu jistenna sad-doża skedata li jmiss.

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

Dimethyl fumarate Polpharma għandu jittieħed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Għal dawk il-pazjenti li jista' jkollhom reazzjonijiet avversi ta' fwawar jew gastrointestinali, li jieħdu Dimethyl fumarate Polpharma 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 hteġa ta' aġġustamenti fl-anzjani.

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Dimethyl fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi 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-kliwi jew tal-fwied jiġu kkurati (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija hija l-istess fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn 13-il sena 'l fuq. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.4, 4.8, 5.1 u 5.2.

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' sħiha. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jifarrku, jinqasmu, jinhallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-granuli timpedixxi effetti irritant fuq l-imsaren.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Testijiet tal-laboratorju/demm

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

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

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

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

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

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

- Dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'limfopenija severa fit-tul (ghadd ta' limfoċiti $< 0.5 \times 10^9/L$) li tippersisti għal aktar minn 6 xhur.
- F'pazjenti bi tnaqqis moderat sostnut fl-ghadd ta' limfoċiti minn $\geq 0.5 \times 10^9/L$ għal $< 0.8 \times 10^9/L$ għal aktar minn 6 xhur, il-benefiċċju/riskju tal-kura b'dimethyl fumarate għandha terġa' tiġi evalwata.
- F'pazjenti b'ghadd ta' limfoċiti li jkun taħt il-limitu tan-normal (*lower limit of normal*, LLN) definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-ghadd shih 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-ghadd 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' rizonanza manjetika (MRI)

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

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

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

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

Fatturi addizzjonali li jistgħu jikkontribwixxu għal riskju oghla ta' PML fil-kuntast 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 jsejnhu 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 wieħed 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 jiehu hsiebhom dwar il-kura li qed jieħdu, minhabba li huma jistgħu jindunaw b'sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

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

Jekk pazjent jiżviluppa PML, 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.

Sejhew 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 jsejnhu 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 sejhew f'pazjenti li kienu hađu kura immunomodulatorja preċedentement.

Meta l-pazjenti jaqilbu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda, għal dimethyl fumarate, il-half-life u l-mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra, għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv filwaqt li fl-istess hin jiġi jitnaqqas ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda ta' MS. Għadd shih 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 u tal-fwied

Minhabba 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-dożagġ tnaqqset.

Fil-provi kliniċi, 3 pazjenti minn total ta' 2,560 pazjent kkurati b'dimethyl fumarate kellhom sintomi ta' fwawar serji li probabbli kienu sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattojdi. Dawn l-avvenimenti ma kinux ta' periklu għall-ħajja, iżda wasslu biex il-pazjenti 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. 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 jseħħu wkoll fi kwalunkwe ħin matul il-kura, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jiehdu dimethyl fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi III ikkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate jew placebo, rispettivament. Madanakollu, 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 jibdeu il-kura b'dimethyl fumarate sakemm l-infezzjoni(jiet) ifiequ.

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

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

Sehhew każijiet ta' herpes zoster b'dimethyl fumarate. Il-maġġoranza tal-każijiet ma kinux serji, iżda, ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, herpes zoster meningoencefalite, u herpes zoster meningomielite. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu fi kwalunkwe ħin matul il-kura. Wieħed għandu jimmonitorja l-pazjenti li qed jiehdu dimethyl fumarate għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster speċjalment meta tiġi rrapportata limfoċitopenija fl-istess ħin. Jekk isseħħ herpes zoster, għandha tingħata l-kura xierqa għal herpes zoster. Ikkunsidra t-twaqqif tal-kura b'dimethyl fumarate f'pazjenti b'infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tfieq (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

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

Sindrome ta' Fanconi

Każijiet tas-sindrome ta' Fanconi ġew irrappurtati għal prodott mediċinali li fih dimethyl fumarate flimkien ma' fumaric acid esters oħra. Dijanjosi bikrija tas-sindrome ta' Fanconi u t-twaqqif tat-trattament b'dimethyl fumarate huma importanti sabiex jiġi evitat il-bidu ta' indeboliment tal-kliwi u

l-osteomalaċċja, minhabba li s-sindrome normalment ikun reversibbli. L-iktar sinjali importanti huma proteinurija, glukosurja (b'livelli normali ta' zokkor fid-demm), iperaminoakidurja u fosfaturija (possibbilment fl-istess hin ma' ipofosfatemija). Il-progressjoni tista' tinvolvi sintomi bħal poliuriya, polidipsija u dgħufija prossimali fil-muskoli. F'każijiet rari jistgħu jseħħu osteomalaċċja ipofosfatemika b'uġiġh fl-għadam mhux lokalizzat, livelli għolja ta' alkaline phosphatase fis-serum u ksur ta' stress. Fuq kollox, is-sindrome ta' Fanconi jista' jseħħ mingħajr livelli għolja ta' kreatinina jew rata baxxa ta' filtrazzjoni glomerulari. Fil-każ ta' sintomi mhux ċari, is-sindrome ta' Fanconi għandu jiġi kkunsidrat u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Dimethyl fumarate ma giex 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' kortikosterojdi għol-vini ma gietx assoċjata ma' żieda klinikament rilevanti ta' infezzjoni.

L-għoti fl-istess hin ta' tilqim mhux ħaj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim, jista' jiġi kkunsidrat waqt it-terapija b'dimethyl fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent bi sklerożi multipla li tbatti u tirkadi, pazjenti fuq dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum għal mill-inqas 6 xhur (n=38) jew non-pegylated interferon għal mill-inqas 3 xhur (n=33), holqu 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 żgħir fir-rispons għat-toxoid tat-tetnu u polysaccharide ta' serotip 3 pneumokokkali ġew osservati favur non-pegylated interferon.

M'hemmx data klinika dwar l-effikaċċja 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.

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 jseħħ permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, mingħajr ebda involviment tas-sistema ta' ċitokrom P450 (CYP). Riskji potenzjali ta' interazzjonijiet tal-mediċina 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 (metabolit primarju ta' dimethyl fumarate).

Prodotti mediċinali komunement użati f'pazjenti bi sklerożi multipla, interferon beta-1a u glatiramer

acetate mogħtija ġol-muskoli, kienu klinikament ittestjati għal interazzjonijiet potenzjali ma' dimethyl fumarate u ma bidlux il-profil farmakokinetiku ta' dimethyl fumarate.

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

Terapija fl-istess hin bi prodotti mediċinali nefrotossiċi (bħal aminoglycosides, diuretiċi, mediċini antinfjammatorji nonsteroidali jew lithium) jista' jżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi tal-kliewi (eż. proteinuriya 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' kwantitajiet 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.

Studji dwar induzzjoni ta' CYP *in vitro* ma wrewx interazzjoni bejn dimethyl fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju *in vivo*, l-ghoti flimkien ta' dimethyl fumarate ma' kontraċettivi orali kombinati (norgestimate u ethinyl estradiol) ma kkawża l-ebda bidla rilevanti fl-esponiment tal-kontraċettivi orali. Ma 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

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dimethyl fumarate f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Dimethyl fumarate mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhumix jużaw kontraċettivi adattati (ara sezzjoni 4.5). 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-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'dimethyl fumarate 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 tissuggerixxi 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'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ma sarux studji fuq il-hila biex issuq u thaddem magni izda l-ebda effetti li potenzjalment jinfluwenzaw din il-hila ma nstabu li huma marbuta ma' dimethyl fumarate fl-istudji klinici.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (incidenza ta' $\geq 10\%$) ghal pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kienu fwawar u avvenimenti gastrointestinali (i.e. dijarea, dardir, ugigh addominali, ugigh addominali fin-naħa ta' fuq). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali ghandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti ta' fwawar u gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistghu jsehhu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li wasslu għal-twaqqif tal-kura (incidenza ta' $> 1\%$) f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kienu fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

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

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bħala termini ppreferuti MedDRA taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA. L-incidenza 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
	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)	Mhux magħruf
	Herpes zoster	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija	Komuni
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboцитopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
	Anafilassi	Mhux magħruf
	Dispnea	Mhux magħruf
	Ipossija (hypoxia)	Mhux magħruf
	Pressjoni għolja	Mhux magħruf
	Angjoedema	Mhux magħruf

Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' hruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni hafna
	Fwawar jaharqu	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinorea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Dardir	Komuni hafna
	Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq	Komuni hafna
	Ugħigh addominali	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturbi gastro-intestinali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f'aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni
	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Mhux magħruf
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 urinarja	Proteinurija	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Thoss is-shana	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni hafna
	Tinstab l-albumina fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli tad-demm bojod	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fwawar

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar jaharqu (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti kkurati b' dimethyl fumarate meta mqabbla ma' placebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti bħala fwawar jew fwawar jaharqu, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. shana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta' hruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdw kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti 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'kollox, 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 giet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti kkurati b' dimethyl fumarate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Gastrointestinali

L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali (eż. dijarea [14% kontra 10%], dardir [12% kontra 9%], ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq [10% kontra 6%], ugħigh 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. Avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdw kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti

gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minhabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, giet 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-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Iż-żieda fl-inċidenza ta' żidiet fit-transaminases tal-fwied f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo giet 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 hin 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 hin fil-bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN), ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq wara l-ghoti ta' dimethyl fumarate, li fiequ meta twaqqfet il-kura.

Limfopenija

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (> 98%) kellhom valuri normali ta' limfoċiti qabel ma bdew il-kura. Meta ġew ikkurati b'dimethyl fumarate, il-medja tal-ghadd ta' limfoċiti naqset matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. Bħala medja, l-ghadd ta' limfoċiti naqas b'madwar 30% tal-valur fil-linja bażi. Il-medja u l-medjan tal-ghadd ta' limfoċiti baqgħu fil-limiti normali. Ghadd 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. Ghadd 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 ngħataw kura b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bħala < $0.91 \times 10^9/L$). Giet osservata limfopenija hafifa (ghadd ≥ $0.8 \times 10^9/L$ sa < $0.91 \times 10^9/L$) f'28% tal-pazjenti; giet osservata limfopenija moderata (ghadd ≥ $0.5 \times 10^9/L$ sa < $0.8 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur f'11% tal-pazjenti; u giet osservata limfopenija severa (ghadd < $0.5 \times 10^9/L$) li damet tippersisti għal mill-inqas sitt xhur fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-ghadd 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 (ghadd ≥ $0.2 \times 10^9/L$ 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'ghadd ta' < $0.2 \times 10^9/L$ u 25% tal-pazjenti b'ghadd ta' < $0.1 \times 10^9/L$. Fi studji kliniċi kkontrollati u mhux ikkontrollati, pazjenti li waqqfu t-terapija b'dimethyl fumarate bl-ghadd ta' limfoċiti taht il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (lower limit of normal, LLN) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-ghadd ta' limfoċiti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

Infezzjonijiet, inkluzi PML u infezzjonijiet opportunistiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet bil-virus John Cunningham (John Cunningham virus, JCV) li jikkawża Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.4). PML tista' tkun fatali jew tirriżulta f'diżabbiltà severa. F'wahda mill-provi kliniċi, pazjent wiehed li kien qed jiehu dimethyl fumarate żviluppa PML fi sfond ta' limfopenija severa fit-tul (ghadd ta' limfoċiti l-aktar < $0.5 \times 10^9/L$

għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-PML sehhet ukoll fil-preżenza ta' limfopenija moderata u hafifa ($> 0.5 \times 10^9/L$ sa $< LLN$, kif definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali).

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

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

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster bl-użu ta' dimethyl fumarate. Fi studju ta' estensjoni fit-tul li għadu għaddej, li fih 1736 individwu b'MS qed jiġu ttrattati b'dimethyl fumarate, madwar 5% tal-individwi esperjenzaw avveniment wiehed jew aktar ta' herpes zoster, il-maġġoranza tagħhom kienu hfief sa moderati fis-severità. Hafna individwi, 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 ikklassifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta' wara t-tqegħid 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-tqegħid fis-suq. Iżda, 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 percentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 25% kontra 15%, rispettivament) u l-livelli tal-ormon tal-paratirojde (PTH) żdiedu fil-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo (medjan taż-żieda percentwali mil-linja bażi wara sentejn ta' 29% kontra 15%, rispettivament). Il-medja tal-valuri għaż-żewġ parametri baqgħet fil-medda normali.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova open label ta' 96 ġimgha, randomised attiva kkontrollata f'pazjenti pedjatriċi b'RRMS minn 10 sa anqas minn 18-il sena (120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem segwiti minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tat-trattament; popolazzjoni ta' studju, n=78), 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 numeriċi fir-reazzjonijiet avversi bejn il-popolazzjoni pedjatrika u adulta, ma jistax jiġi eskluż.

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

- Ġiet irrappurtata wġiġh ta' ras fi 28% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kontra 36% f'pazjenti kkurati b'interferon beta-1a.
- Ġew irrappurtati disturbi gastrointestinali f'74% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kontra 31% f'pazjenti kkurati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrappurtati l-aktar

- b'dimethyl fumarate kienu w'għigh 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, dawkl li ġew irrappurtati l-aktar b'dimethyl fumarate kienu w'għigh orofaringeali u sogħla.
- Ġiet 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; popolazzjoni tas-sigurtà, n=22), segwit minn studju ta' estensjoni ta' 96 ġimgħa (240 mg darbtejn kuljum; popolazzjoni tas-sigurtà n=20) il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mmizżla 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 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu li permezz tiegħu dimethyl fumarate jeżerċita l-effetti terapewtiċi fi sklerozi multipla mhuwiex mifhum b'mod 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 geni 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 proprjetajiet 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' hsara infjammatorja u newroinfjammatorja. Fi studji ta' Fazi 3 f' pazjenti b' MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), meta kien hemm kura b' dimethyl fumarate, il-medja tal-ghadd ta' limfoċiti naqas b'hal medja b' madwar 30% mill-valur fil-linja bażi tagħhom matul l-ewwel sena b' perjodu relattivament stabbli sussegwenti. F' dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu t-terapija b' dimethyl fumarate bl-ghadd ta' limfoċiti taħt il-limitu tan-naħa t' isfel tan-normal (LLN, 910 ċellula/mm³) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-ghadd 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 b'hal l-aħħar ALC waqt il-kura qabel it-twaqqif ta' dimethyl fumarate. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN ($ALC \geq 0.9 \times 10^9/L$) f' Ġimgħa 12 u Ġimgħa 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma ppreżentati f' Tabella 1, Tabella 2, u Tabella 3 b' intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jsejtnu f' kull punt ta' sett partikolari. L-iżball standard tal-istimatur tal-funzjoni tas-sopravivenza ta' Kaplan-Meier huwa kkomputat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' Pazjenti bi Rkupru għal LLN ta' ≥ 910 ċellula/mm³ mil-Linja Bażi tal-Irkupru (RBL)

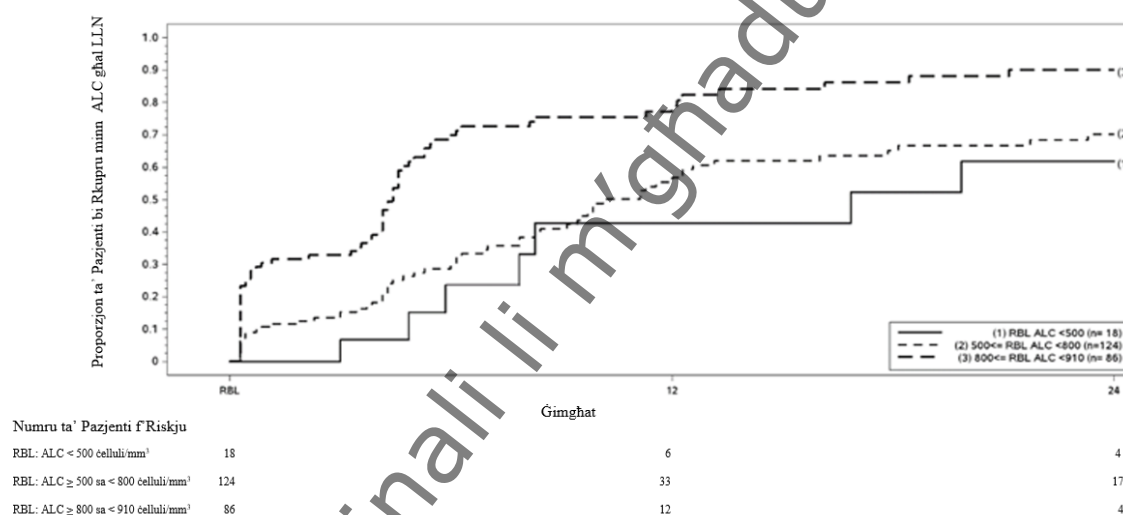


Tabella 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija hafifa fil-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

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

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

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

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

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

Tabella 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 < 500 ċelluli/mm³ 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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, (DEFINE b'1,234 pazjent u CONFIRM b'1,417-il pazjent) fuq pazjenti bi sklerożi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS). Pazjenti b'forom progressivi ta' MS ma kinux inklużi f'dawn l-istudji.

L-effikaċja (ara t-tabella hawn taħt) u s-sigurtà ntwerew f'pazjenti b'punteggi 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 Immaġni bir-Rizonanza Manjetika (MRI) li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb gadolinium (Gd+). Studju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta' referenza rater- blinded (i.e. it-tabib tal-istudju/investigatur li evalwaw ir-rispons għall-kura tal-istudju kien blinded) ta' glatiramer acetate.

F'DEFINE, il-pazjenti kellhom il-medjan li ġej tal-karatteristiki fil-linja bażi: età ta' 39 sena, tul ta' żmien tal-marda ta' 7 snin, puntegg EDSS ta' 2.0. Flimkien ma' dan, 16% tal-pazjenti kellhom puntegg EDSS ta' >3.5, 28% kellhom ≥2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 42% fil-passat kienu rċiew 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, puntegg EDSS ta' 2.5. Flimkien ma' dan, 17% tal-pazjenti kellhom puntegg EDSS ta' > 3.5, 32% kellhom ≥ 2 rikaduti fis-sena ta' qabel u 30% fil-passat kienu rċiew kuri approvati oħrajn kontra MS. Fil-koorti tal-MRI, 45% tal-pazjenti li daħlu fl-istudju kellhom leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi (medja tan-numru ta' leżjonijiet Gd+ ta' 2.4).

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

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

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

Proporzjon ta' periklu (hazard ratio) (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabilità kkonfermata ta' 12-il ġimgħa	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
Proporzjon ta' periklu (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabilità kkonfermata ta' 24 ġimgħa	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Proporzjon ta' periklu (hazard ratio) (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
Punti Ahħarin ta' MRI^b					
Nru. ta' pazjenti	165	152	144	147	161
Medja (medjan) tan- numru ta' leżjonijiet ġodda jew leżjonijiet T2 li qed jikbru fuq sentejn	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Proporzjon tal- medja ta' leżjonijiet (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Medja (medjan) numru ta' leżjonijiet Gd wara sentejn	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Proporzjon tal- Odds (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Medja (medjan) tan- numru ta' leżjonijiet ipointensi T1 ġodda fuq perjodu ta' sentejn	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Proporzjon tal- medja ta' leżjonijiet (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analizi kollha tal-punti kliniċi ahħarin 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 miftuh 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-placebo, 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 mill-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 inkluzi 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 ġodda jew jkunu qed jikbru għall-ewwel darba u leżjonijiet T1 ġodda baqa' baxxi.

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

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, gie osservat effett ta' kura konsistenti fuq ir-rikaduti f'sottogrupp ta' pazjenti b'attività qawwija tal-marda, filwaqt li l-effett fuq iż-żmien għal progressjoni ta' diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur ma 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 qegħdin fuq it-terapija, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f'MRI kranjali jew mill-inqas 1 leżjoni li ttejjeb Gd, jew pazjenti li jkollhom rata mhux miqabla jew miżjuda ta' rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel (n=177 f'DEFINE; n=141 f'CONFIRM).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikacija ta' dimethyl fumarate f'pazjenti pedjatriki b'RRMS ġew evalwati fi studju bi gruppi paralleli, ikkontrollat b'sustanza attiva (interferon beta-1a), *open-label* fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti b'RRMS fl-età ta' 10 snin sa anqas minn 18-il sena. Mija u hamsin pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jieħdu dimethyl fumarate (240 mg BID orali) jew interferon beta-1a (30 µg IM darba fil-ġimgħa) għal 96 ġimgħa. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti hielsa minn leżjonijiet T2-hyperintense ġodda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Il-punt aħhari sekondarju ewlieni kien in-numru ta' leżjonijiet T2-hyperintense ġodda jew li qed jikbru kif deher fi scans tal-moħħ bl-MRI f'ġimgħa 96. Qed tiġi pprezentata listatistika deskrittiva peress li l-ebda ipoteżi konfermatorja ma kienet ippjanata minn qabel għall-punt aħhari primarju.

Il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT bl-ebda leżjonijiet T2 ġodda 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 ġodda 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 minghajr kejl bl-MRI) kienet 12.4 għal dimethyl fumarate u 32.6 għal interferon beta-1a.

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

Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriki (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 Taghrif farmakokinetiku

Dimethyl fumarate mogħti mill-halq jgħaddi minn idrolisi presistemika mġaġġla minn esterases u

jinbidel għall-metabolit primarju tiegħu, monomethyl fumarate, li hu attiv ukoll. Dimethyl fumarate mhuwiex kwantifikabbli fil-plażma wara l-ghoti orali ta' dimethyl fumarate. Għalhekk, l-analizijiet 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 Polpharma kapsuli ibsin gastroreżistenti, fihom granulat, li huwa protett minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel iħallu l-istonku (generalment wara inqas minn siegħa). Wara l-ghoti ta' 240 mg darbtejn kuljum mal-ikel, il-medjan massimu (C_{max}) kien ta' 1.72 mg/l u l-esponiment totali taz-zona 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, żewġ doži ta' 240 mg ingħataw f'intervall ta' 4 sigħat bħala parti minn kors ta' dożaġġ ta' tliet darbiet kuljum. Dan irriżulta f'akkumulazzjoni minima ta' esponiment li tirriżulta f'żieda fil-medjan tas- C_{max} ta' 12% meta mqabbla mad-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (1.72 mg/l għal darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 1.93 mg/l għal tliet darbiet kuljum) mingħajr ebda implikazzjonijiet tas-sigurtà.

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

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, dimethyl fumarate jiġi metabolizzat b'mod estensiv b'inqas minn 0.1% tad-doża li titnehħa 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 jilhaq 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 jkun jicċirkolaw kienu jinkludu fumaric acid, citric acid u monomethyl fumarate. Il-metabolizmu downstream ta' fumaric acid isehh permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid, bit-tneħħija mill-imnifsejn ta' CO_2 li sservi bħala r-rotta primarja tal-eliminazzjoni.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-imnifsejn ta' CO_2 hi r-rotta primarja tal-eliminazzjoni ta' dimethyl fumarate li tammonta għal 60% tad-doża. L-eliminazzjoni mill-kliewi u mal-ippurgar huma rotot sekondarji tal-eliminazzjoni, li jammontaw għal 15.5% u 0.9% tad-doża rispettivament.

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

Linearità

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

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' Analizi ta' Varjanza (ANOVA), il-piż tal-ġisem hu l-kovarjant ewlieni tal-esponiment (skont is- C_{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.

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).

Indeboliment tal-kliwi

Billi l-passaġġ mill-kliwi 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-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Mutaġenesi

Dimethyl fumarate u mono-methyl 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-kliwi 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-kliwi 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) moghti permezz ta' gavage orali. L-istudju kroniku fil-klieb sar bl-ghoti orali tal-kapsula ta' dimethyl fumarate.

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

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

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

Tossicità riproduttiva

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

Intwera li dimethyl fumarate jaqsa 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-ghoti ta' dimethyl fumarate f'doži orali ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesis rriżulta f'effetti avversi materni f'doża li kienet 4 darbjet tad-doża rakkomandata bbażata fuq l-AUC, u piż baxx fetal u ossifikazzjoni li twardjat (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 fetal u d-dewmien fl-ossifikazzjoni kienu kkunsidrati li huma sekondarji għat-tossicità materna (tnaqqis fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel).

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

L-ghoti orali ta' dimethyl fumarate f'doži ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien matul it-tqala u t-treddiġh 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-tossicità materna.

Żewg studji dwar it-tossiċità f'firien żgħar fl-età b'għoti orali ta' dimethyl fumarate kuljum mill-jum ta' wara t-twelid (PND, post-natal day) 28 sa PND 90-93 (ekwivalenti għal madwar 3 snin u aktar fil-bnedmin) urew tossiċitajiet tal-organi fil-mira fil-kliewi u fil-parti ta' quddiem tal-istonku simili għal dawk li ġew osservati f'annimali adulti. Fl-ewwel studju, dimethyl fumarate ma affettwax l-iżvilupp, l-imġiba newroloġika jew il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa sal-ogħla doża ta' 140 mg/kg/jum (madwar 4,6 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi ta' data limitata tal-AUC f'pazjenti pedjatriċi). Bl-istess mod, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi u l-organi aċċessorji tal-irġiel sal-ogħla doża ta' dimethyl fumarate ta' 375 mg/kg/jum fit-tieni studju li sar f'firien irġiel żgħar fl-età (madwar 15-il darba l-AUC putattiv tad-doża pedjatrika rakkomandata). Madankollu, it-tnaqqis fil-kontenut minerali tal-għadam u fid-densità tal-wirk u l-vertebri tal-ġenbejn kienu evidenti fil-firien irġiel żgħar fl-età. Bidliet fid-densitometrija tal-għadam kienu osservati wkoll fil-firien żgħar fl-età wara l-għoti orali ta' diroximel fumarate, 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 pedjatriċi 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

Tliet snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

Kapsuli ta' 120 mg: 14 jew 56 kapsula f'folji tal-Aluminju/PVC/PVDC.

Kapsuli ta' 240 mg: 56 jew 168 kapsula f'folji tal-Aluminju/PVC/PVDC.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Il-Polonja

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

120 mg:

EU/1/22/1635/001

EU/1/22/1635/002

240 mg:

EU/1/22/1635/003

EU/1/22/1635/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13.05.2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

13.01.2023

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 OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Polypharma 120 mg kapsuli gastroreżistenti, ibsin

Dimethyl fumarate Polypharma 240 mg kapsuli gastroreżistenti, ibsin

dimethyl fumarate

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

Kull kapsula fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

Kull kapsula fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsuli gastroreżistenti, ibsin

Kapsuli ta' 120 mg:

14-il kapsula ibsin gastroreżistenti

56 kapsula ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ta' 240 mg:

56 kapsula ibsin gastroreżistenti

168 kapsula ibsin gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(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**

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

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

120 mg:

EU/1/22/1635/001

EU/1/22/1635/002

240 mg:

EU/1/22/1635/003

EU/1/22/1635/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

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

dimethyl fumarate polpharma 120 mg

dimethyl fumarate polpharma 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg kapsuligastrorezistenti, ibsin

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg kapsuli gastrorezistenti, ibsin

dimethyl fumarate

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

(logo) POLPHARMA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg kapsuli gastrorrezistenti, ibsin
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg kapsuli gastrorrezistenti, ibsin**

dimethyl fumarate

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek biss. M'ghandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tieghek.
- 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. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Dimethyl fumarate Polpharma u għalxiex jintuza

X'inhum Dimethyl fumarate Polpharma

Dimethyl fumarate Polpharma hi medicina li fha s-sustanza attiva **dimethyl fumarate**.

Għalxiex jintuza Dimethyl fumarate Polpharma

Dimethyl fumarate Polpharma jintuza għal kura ta' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti f'pazjenti b'età minn 13-il sena u fuq.

MS hi kundizzjoni fit-tul li taffettwa lis-sistema nervuża ċentrali (CNS), li tinkludi l-moħħ u s-sinġla. 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' jgħibu kompletament meta r-rikaduta tghaddi, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

Kif jahdem Dimethyl fumarate Polpharma

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

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

Tiħux Dimethyl fumarate Polpharma

- **Jekk inti allergiku għal dimethyl fumarate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).**
- **Jekk ikun hemm suspett li inti tbat 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 Polpharma jista' jaffettwa l-**ghadd tač-ċelluli tad-demmm bojod**, il-**kliewi** u l-**fwied** tiegħek. Qabel tibda Dimethyl fumarate Polpharma, 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 jittestja għal dawn l-affarijiet perjodikament matul il-kura. Jekk in-numru tiegħek ta' ċelluli tad- demmm bojod jonqos matul il-kura, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra miżuri analitiċi addizzjonali jew iwaqqaf il-kura.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Dimethyl fumarate Polpharma 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-aġġar (eż. dgħufija jew bidliet fil-vista) jew jekk tinnota xi sintomi ġodda, kellem lit-tabib tiegħek minnufih għax dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' infezzjoni rari tal-moħħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Il-PML hi kundizzjoni serja li tista' twassal f'diżabbiltà severa jew mewt.

Disturb tal-kliewi rari iżda serju (Sindrome ta' Fanconi) ġie rrapportat għal medicina li fiha dimethyl fumarate, flimkien ma' fumaric acid esters ohra, li tintuża biex tittratta l-psorjasi (marda tal-gilda). Jekk qed tinnota li qed tagħmel iktar awrina, thossok aktar bil-ghatx 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

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

Mediċini ohra u Dimethyl fumarate Polpharma

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

- mediċini li fihom **fumaric acid esters** (fumarates) użati għal kura ta' psorjasi
- **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tal-ġisem** li jinkludu **mediċini ohrajn li jintużaw għal kura ta' MS**, bħal fingolimod, natalizumab, teriflunomide, alemtuzumab, ocrelizumab jew cladribine jew mitoxantrone jew xi kuri kontra l-**kanċer** li jintużaw b'mod komuni (rituximab jew mitoxantrone).
- **mediċini li jaffettwaw il-kliewi li jinkludu xi antibijotiċi** (jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet), "**pilloli tal-pipi**" (*dijuretiċi*), **ċerti tipi ta' pilloli kontra l-uġiġħ** (bħal ibuprofen u mediċini simili ohrajn kontra l-infjammazzjonijiet u mediċini li jinxtrow mingħajr riċetta tat-tabib) u mediċini li fihom il-**lithium**
- Li tiehu Dimethyl fumarate Polpharmama' 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 Polpharma ma' alkohol

Il-konsum ta' iktar minn kwantità żgħira (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 Polpharma, għax l-alkoħol 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

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

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Dimethyl fumarate Polpharma 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 Polpharma

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 whud mill-effetti sekondarji komuni hafna (elenkati f'sezzjoni 4)

Jekk tiehu Dimethyl fumarate Propharma aktar milli suppost

Jekk tkun hadt iżżejjed kapsuli, **kellem lit-tabib tiegħek immedjatament**. Jista' jkollok effetti sekondarji bħal dawk deskritti hawn taht 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 serji

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

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

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija għdida jew aggravament tad-dgħufija fuq naha waħda tal-gisem; 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-aġħar jew jekk tinnotta kwalunkwe sintomu għdid 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 tgharrafhom dwar il-kura tiegħek. Jista' jkun li tiżviluppa sintomi li ma tindunax bihom inti stess.

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

Reazzjonijiet allergiċi severi

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi ma tistax tiġi stmata mill-informazzjoni disponibbli (mhux magħrufa). Li wiċċek jew gismek isiru ħomor (*fwawar*) hu effett sekondarju komuni 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-ħalq jew fl-ilsien (*angjoedema*)
- tħarhir, 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 Polpharma u ċempel lil tabib immedjatament**

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn 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 tieħu l-medicina tiegħek mal-ikel** jista' biex inaqqas l-effetti sekondarji msemmiha hawn fuq

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

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

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10:

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

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

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

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 100:

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

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

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

griżmejn, sogħla, u ċikli mestruwali bl-uġigh.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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. Staqs 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 ohra X'fin Dimethyl fumarate Polpharma

Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate.

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra 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 Polpharma u l-kontenut tal-pakkett

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: 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.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: kapsuli tal-ġelatina ibsin, tul: 23 mm, ħodor ċari, stampati fuq il-korp b''240 mg' u huma disponibbli f'pakketti li fihom 56 jew 168 kapsula.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Il-Polonja

tel. +48 22 364 61 01

Manifattur

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Il-Polonja

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

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

FI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Køpenhamina S
Tanska
Puh: +358 010 6133 400
Info.suomi@sandoz.com

FR

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél. : + 33 1 49 64 48 00

NL

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

SE

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Køpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
Info.sverige@sandoz.com

HR

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku
Jadran – Galenski laboratorij d.d.
Svilno 20
51000 Rijeka Hrvatska
Tel: + 385 51 546 399

SI

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.o.o. Ljubljana
Litostrojska cesta 46A
1000 Ljubljana

BG

„З. Ф. Полфарма – клон България“
бул. Симеоновско шосе 85 „З“, Офис център Магнолия, вх. Б, ет. 3, офис 3
1734 София, Студентски град
Тел: +359 (2) 440 0843

CZ, SK

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., organizační složka
Květnového vítězství 332/31
149 00 Praha – Chodov
Česká Republika
Tel: +420 272 656 940

DE

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

LV, LT, EE

POLPHARMA S.A. atstovybė
E. Ožėškienės g. 18A
LT-44254 Kaunas
Lietuva/Leedu
Tel. +370 37 325131

CY, EL

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Πολωνία
Τηλ:
+ 48 22 364 61 01

AT, BE, DK, ES, IE, IS, IT, HU, LU, MT, NO, PL, PT, RO, UK (NI)

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Poleń/Pologne/Polonia/Pholainn/Pólland/Lengyelország/Polonja/Polônia/Poland
Tél/Tel/Tlf/Sími/Tel.
+ 48 22 364 61 01

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f.

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