

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

Kull kapsula iebsa gastoreżistenti fiha 174.2 mg ta' tegomil fumarate
(174 mg tegomil fumarate jikkorrispondi għal 120 mg dimethyl fumarate)

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastoreżistenti

Kull kapsula iebsa gastoreżistenti fiha 348.4 mg ta' tegomil fumarate
(348 mg tegomil fumarate jikkorrispondi għal 240 mg dimethyl fumarate)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula gastoreżistenti, iebsa

174 mg kapsuli gastoreżistenti, ibsin

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

348 mg kapsuli gastoreżistenti, ibsin

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-isklerożi multipla.

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu hija ta' 174 mg darbtejn kuljum. Wara 7 ijiem, id-doża għandha tiżdied għad-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 348 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal ta' inqas minn 13-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' sħiħa. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jitfarrku, jinqasmu, jinħallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-pilloli żgħar timpedixxi effetti irritanti fuq l-imsaren.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Testijiet tal-laboratorju/tad-demmi

Funzjoni tal-kliewi

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

Funzjoni tal-fwied

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, li tinkludi zieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 darbiet tal-limitu normali tan-naħa ta' fuq (ULN, upper limit of normal)) u zieda fil-livelli totali tal-bilirubina (≥ 2 ULN) tista' tirriżulta mit-trattament b'dimethyl fumarate. Iż-żmien għall-bidu jista' jkun granet, diversi ġimgħat jew aktar. Fejqaq tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara t-twaqqif tat-trattament. L-evalwazzjoni ta' aminotransferases tas-serum (eż. alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) u l-livelli totali tal-bilirubina huma rakkomandati qabel il-bidu tat-trattament u matul it-trattament, kif indikat klinikament.

Limfoċiti

Pazjenti ttrattati b'tegomil fumarate jistgħu jiżviluppaw limfopenija (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma jinbeda t-trattament, irid isir għadd sħiħ kurrenti tad-demm, li jkun jinkludi l-limfoċiti.

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

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

Hi rakkomandata vigilanza aħjar minhabba riskju oghla ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) f'pazjenti b'limfopenija, kif ġej:

- It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'limfopenija severa fit-tul (għadd ta' limfoċiti ta' $< 0.5 \times 10^9/L$) li tippersisti għal aktar minn 6 xhur.
- F'pazjenti bi tnaqqis moderat u sostnut fl-għadd assolut tal-limfoċiti minn $\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$ għal aktar minn 6 xhur, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid.
- F'pazjenti b'għadd ta' limfoċiti li jkun taħt il-limitu t'isfel tan-normal (LLN, lower limit of normal) definit mill-medda ta' referenza tal-laboratorju lokali, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-għadd assolut tal-limfoċiti. Għandhom jiġu kkunsidrati fatturi addizzjonali li jistgħu jkomplu jżidu r-riskju individwali ta' PML (ara s-sottosezzjoni dwar il-PML hawn taħt).

L-għadd tal-limfoċiti għandu jiġi segwit sal-irkupru (ara sezzjoni 5.1). Meta jsehh irkupru, u fin-nuqqas ta' għażliet ta' trattament alternattivi, id-deċiżjonijiet dwar jekk tegomil fumarate għandux jerġa' jinbeda jew le wara t-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu bbażati fuq għidizzju kliniku.

Immaġni ta' rizonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging)

Qabel jinbeda t-trattament, MRI fil-linja bażi għandha tkun disponibbli (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza. Il-htieġa għal skennjar tal-MRI addizzjonali għandha tiġi kkunsidrata skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali. Immaġnijiet MRI jistgħu jiġu kkunsidrati bħala parti minn vigilanza miżjuda f'pazjenti kkunsidrati li huma f'riskju akbar ta' PML. F'każ ta' suspett kliniku ta' PML, l-MRI għandha titwettagħ immedjatament għal skopijiet dijanjostiċi.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)

PML għet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.8). PML hi infezzjoni opportunistika kkawżata mill-John-Cunningham virus (JCV), li tista' tkun fatali jew tirriżulta f'diżabbiltà severa.

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

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

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

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

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

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

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

Trattament fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

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

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

Barra minn dan, il-maġġoranza ta' każijiet ta' PML ikkonfermati b'dimethyl fumarate sehhew f'pazjenti li preċedentement kien sarilhom trattament immunomodulatorju.

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

Indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied

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

Mard gastrointestinali sever attiv

Tegomil fumarate ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever attiv. Għalhekk, għandha tintuża kawtela f'dawn il-pazjenti.

Fwawar

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

Fil-provi kliniċi, 3 pazjenti minn total ta' 2 560 pazjent ittrattati b'dimethyl fumarate kellhom sintomi ta' fwawar serji li probabbli kienu 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-ġħoti ta' dimethyl fumarate fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi jistgħu jinkludu dispnea, ipossija, pressjoni għolja, angjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkaniżmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhux magħruf.

Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment isehħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jsehħu wkoll fi kwalunkwe hin matul it-trattament, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jiehdu tegomil fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. It-trattament m'għandux jerga' jinbada (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi III ikkontrollati bi placebo b'dimethyl fumarate, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate jew bi placebo, rispettivament.

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

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

Każijiet ta' herpes zoster seħħew b'dimethyl fumarate. Il-maġġoranza tal-każijiet ma kinux serji, iżda ġew irrappurtati każijiet serji, li jinkludu herpes zoster mifruxa, herpes zoster oftalmika, herpes zoster oticus, infezzjoni newroloġika b'herpes zoster, herpes zoster meningoenċefalite u herpes zoster meningomijelite. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul it-trattament. Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu dimethyl fumarate għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' herpes zoster, speċjalment meta tiġi rrappurtata limfoċitopenija fl-istess hin. Jekk isseħħ herpes zoster, għandu jingħata t-trattament xieraq għal herpes zoster. Ikkunsidra li twaqqaf it-trattament f'pazjenti b'infezzjonijiet serji sakemm l-infezzjoni tgħaddi (ara sezzjoni 4.8).

Bidu tat-trattament

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

Sindrome ta' Fanconi

Każijiet tas-sindrome ta' Fanconi ġew irrappurtati għal prodott mediċinali li fih dimethyl fumarate flimkien ma' esterji oħra tal-fumaric acid. Dijanjożi bikrija tas-sindrome ta' Fanconi u t-twaqqif tat-trattament b'tegomil fumarate huma importanti sabiex jiġi evitat il-bidu ta' indeboliment tal-kliwi u l-osteomalaċja, minhabba li s-sindrome normalment tkun reversibbli. L-iktar sinjali importanti huma proteinurija, glukosurja (b'livelli normali ta' zokkor fid-demm), iperaminoakidurja u fosfaturija (possibbilment fl-istess hin ma' ipofosfatemija). Il-progressjoni tista' tinvolvi sintomi bħal poliurija, polidipsija u dgħufija prossimali fil-muskoli. F'każijiet rari, jistgħu jseħħu osteomalaċja ipofosfatemika bi wġiġh fl-għadam mhux lokalizzat, livelli għolja ta' alkaline phosphatase fis-serum u ksur minn stress.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Eċċipjenti

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

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

Terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi jew bil-kortikosteroidi

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

Tilqim

L-ghoti fl-istess hin ta' tilqim mhux haj skont l-iskedi nazzjonali tat-tilqim jista' jigi kkunsidrat waqt it-terapija b'tegomil fumarate. Fi studju kliniku li kien jinvolvi total ta' 71 pazjent bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti, pazjenti fuq dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum ghal mill-inqas 6 xhur (n=38) jew interferon mhux pegylated ghal mill-inqas 3 xhur (n=33), holqu rispons immuni komparabbli (definit bhala zieda ta' ≥ 2 darbiet aktar mit-titru ta' qabel it-tilqima sat-titru ta' wara t-tilqima) ghat-toxoid tat-tetnu (recall antigen) u tilqima konjugata polysaccharide C meningokokkali (neoantigen), filwaqt li r-rispons immuni ghal serotipi differenti ta' tilqima polysaccharide pneumokokkali 23-valent mhux konjugata (antigen indipendenti tač-čelluli T) varjat fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Rispons immuni pożittiv definit bhala zieda ta' ≥ 4 darbiet fit-titru tal-antikorpi ghat-tliet tilqimiet, inkiseb minn inqas individwi fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Differenzi numeriċi żgħar fir-rispons ghat-toxoid tat-tetnu u polysaccharide ta' serotip 3 pneumokokkali ġew osservati favur l-interferon mhux pegylated.

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

Derivattivi oħrajn ta' fumaric acid

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

Fil-bnedmin, dimethyl fumarate jigi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' esterases qabel jilhaq ič-čirkolazzjoni sistemika, u metabolizmu addizzjonali jseħħ permezz tač-čiklu ta' tricarboxylic acid, mingħajr ebda involviment tas-sistema ta' citokrom P450 (CYP, cytochrome P450). Riskji potenzjali ta' interazzjonijiet bejn il-mediċini ma ġewx identifikati minn studji *in vitro* dwar inibizzjoni ta' CYP u studji ta' induzzjoni, studju dwar il-p-glikoproteina, jew studji dwar it-twaħħil mal-proteini ta' dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (il-metabolit primarju ta' tegomil fumarate u dimethyl fumarate).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq dimethyl fumarate

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

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

Terapija fl-istess hin bi prodotti mediċinali nefrotossiċi (bhal aminoglycosides, diuretiċi, mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi jew lithium) tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi tal-kliewi (eż. proteinurija, ara sezzjoni 4.8) f'pazjenti li jkunu qed jieħdu tegomil fumarate (ara sezzjoni 4.4 Testijiet tal-laboratorju/tad-demmm).

Il-konsum ta' ammonti moderati ta' alkoħol ma bidlux l-esponiment ghal dimethyl fumarate u ma kienx assoċjat ma' zieda fir-reazzjonijiet avversi. Il-konsum ta' kwantitajiet kbar ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% ta' alkoħol skont il-volum) għandu jigi evitat sa siegħa wara li jittiehed

dimethyl fumarate, għax l-alkohol jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi gastrointestinali.

Effetti ta' dimethyl fumarate fuq sustanzi oħra

Għalkemm ma sarux studji b'tegomil fumarate, studji *in vitro* dwar induzzjoni ta' CYP ma wrewx interazzjoni bejn dimethyl fumarate u kontraċettivi orali. Fi studju *in vivo*, l-għoti flimkien ta' dimethyl fumarate ma' kontraċettivi orali kombinat (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' tegomil fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' tegomil fumarate f'nisa tqal. Ammont moderat ta' data dwar l-użu waqt it-tqala huwa disponibbli għal sustanza oħra dimethyl fumarate (bejn 300 sa 1 000 riżultat ta' tqala), abbażi ta' registru tat-tqala u rapporti spontani ta' wara t-tqeghid fis-suk. 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 riżultat ta' tqala). L-esponiment għal dimethyl fumarate waqt tqala bikrija bħal din ma juri l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Ir-riskju ta' esponiment itwal għal dimethyl fumarate jew esponiment fi stadji aktar tard tat-tqala mhux magħruf.

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk tegomil 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'tegomil fumarate, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

monomethyl fumarate qabel ma jilhqu ċ-ċirkolazzjoni sistemika; ir-reazzjonijiet avversi jkunu simili ladarba jiġu metabolizzati.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni huma fwawar (35%) u avvenimenti gastrointestinali (jiġifieri dijarea (14%), dardir (12%), uġiġ addominali (10%), uġiġ addominali fin-naħa ta' fuq (10%)). Fwawar u avvenimenti gastrointestinali għandhom tendenza li jibdew kmieni fil-kors tat-trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom il-fwawar u avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu b'mod intermittenti matul it-trattament b'dimethyl fumarate. L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni li wasslu għat-twaqqif (incidenza > 1%) f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate huma fwawar (3%) u avvenimenti gastrointestinali (4%).

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bhala termini ppreferuti ta' 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 tal-frekwenza mid-data disponibbli)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Gastroenterite	Komuni
	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)	Mhux magħruf
	Herpes zoster	Mhux magħruf
Disturbi tad-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	Mhux magħruf
	Pressjoni għolja	Mhux magħruf
	Anġjoedema	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' hruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni ħafna
	Fwawar ta' sħana	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinorrea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna

	Dardir	Komuni hafna
	Ugigh addominali fin-naha ta' fuq	Komuni hafna
	Ugigh addominali	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturb gastro-intestinali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Žieda f'aspartate aminotransferase	Komuni
	Žieda f'alanine aminotransferase	Komuni
	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Prurite	Komuni
	Raxx	Komuni
	Eritema	Komuni
	Alopeċja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurija	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Thossok taħraq	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni hafna
	Preżenza tal-albumina fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demem	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' fwawar (34% kontra 4%) u fwawar ta' shana (7% kontra 2%) żdiedet f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo, rispettivament. Il-fwawar normalment huma deskritti bħala fwawar jew fwawar ta' shana, iżda jistgħu jinkludu avvenimenti oħrajn (eż. shana, ħmura, ħakk, u sensazzjoni ta' ħruq). Avvenimenti ta' fwawar għandhom tendenza li jibdwu kmieni fil-kors tat-trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom il-fwawar, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul it-trattament b'dimethyl fumarate. F'pazjenti bi fwawar, il-maġġoranza kellhom avvenimenti ta' fwawar li kienu ħfief jew moderati fis-severità. B'kollox, 3% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate waqqfu t-trattament minħabba l-fwawar. L-inċidenza ta' fwawar serji, li jistgħu jkunu kkaratterizzati minn eritema ġeneralizzata, raxx u/jew ħakk, giet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Gastrointestinali

L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali (eż. dijarea [14% kontra 10%], dardir [12% kontra 9%], ugigh addominali fin-naha ta' fuq [10% kontra 6%], ugigh addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo, rispettivament. Reazzjonijiet avversi gastrointestinali għandhom tendenza li jibdwu kmieni fil-kors ta' trattament (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul it-trattament b'dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu ħfief jew moderati fis-severità. Erbgħa fil-mija (4%) tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate waqqfu t-trattament minħabba avvenimenti gastrointestinali. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, giet osservata f'1% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

Abbażi ta' data minn studji kkontrollati bi placebo, il-maġġoranza ta' pazjenti biż-żidiet kellhom transaminases tal-fwied li kienu < 3 darbiet oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal). Iż-żieda fl-inċidenza ta' żidiet fit-transaminases tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo giet osservata primarjament matul l-ewwel 6 xhur ta' trattament. Żidiet ta' alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase li kienu ≥ 3 darbiet il-ULN, rispettivament, ġew osservati f'5% u 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo u f'6% u 2% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate. It-twaqqif tat-trattament minhabba żieda fit-transaminases tal-fwied kien ta' $< 1\%$ u kien simili f'pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate jew bi placebo. Żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet il-ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > 2 il-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 il-ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > 2 il-ULN), ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq wara l-ghoti ta' dimethyl fumarate, li għaddew meta twaqqaf it-trattament.

Limfopenija

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ($> 98\%$) kellhom valuri normali ta' limfoċiti qabel ma bdew it-trattament. Meta ġew ittrattati b'dimethyl fumarate, il-medja tal-ghadd ta' limfoċiti naqset matul l-ewwel sena, segwita minn perjodu relattivament stabbli. 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. Għadd ta' limfoċiti ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ ġie osservat f' $< 1\%$ tal-pazjenti ttrattati bi placebo u f'6% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate. Għadd ta' limfoċiti ta' $< 0.2 \times 10^9/L$ ġie osservat f'pazjent wiehed ittrattat b'dimethyl fumarate u fl-ebda pazjent ittrattat bi placebo.

Fi studji kliniċi (kemm ikkontrollati u mhux ikkontrollati), 41% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom limfopenija (definita f'dawn l-istudji bħala $< 0.91 \times 10^9/L$). Limfopenija ħafifa (ghadd ta' $\geq 0.8 \times 10^9/L$ sa $< 0.91 \times 10^9/L$) kienet osservata fi 28% tal-pazjenti; limfopenija moderata (ghadd ta' $\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $< 0.8 \times 10^9/L$) persistenti għal mill-inqas sitt xhur kienet osservata fi 11% tal-pazjenti; limfopenija severa (ghadd ta' $< 0.5 \times 10^9/L$) persistenti għal mill-inqas sitt xhur kienet osservata fi 2% tal-pazjenti. Fil-grupp b'limfopenija severa, il-maġġoranza tal-ghadd tal-limfoċiti baqgħu $< 0.5 \times 10^9/L$ b'terapija kontinwa.

Barra minn hekk, fi studju prospettiv u mhux ikkontrollat ta' wara t-tqeghid fis-suq, f'gimgha 48 tat-trattament b'dimethyl fumarate ($n=185$) iċ-ċelluli T CD4+ naqsu b'mod moderat (ghadd ta' $\geq 0.2 \times 10^9/L$ 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'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 t'isfel tan-normal (LLN) kienu mmonitorjati għall-irkupru fl-ghadd ta' limfoċiti għal-LLN (ara sezzjoni 5.1).

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet bil-John Cunningham virus (JCV) li jikkawża Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (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 fil-kuntest ta' limfopenija severa fit-tul (l-ghadd ta' limfoċiti kien l-aktar ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ għal 3.5 snin), b'riżultat fatali. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-PML sehhiet ukoll fil-preżenza ta' limfopenija moderata u ħafifa ($> 0.5 \times 10^9/L$ 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-dijanjosi tal-PML, l-ghadd taċ-ċelluli T CD8+ instab li kien naqas għal $< 0.1 \times 10^9/L$, filwaqt li t-tnaqqis fl-ghadd 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, iżda minkejja dan, PML sehhet ukoll f'pazjenti b'limfopenija hafifa. Barra minn hekk, il-maġġoranza tal-kazijiet tal-PML fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq sehhejw f'pazjenti li kellhom > 50 sena.

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Id-disinn tal-prova klinika pedjatrika kien differenti mill-provi kliniċi kkontrollati bi placebo tal-adulti. Għalhekk, ma jistax jiġi eskluż il-kontribut tad-disinn tal-provi kliniċi għal differenzi numeriċi fir-reazzjonijiet avversi bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti.

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

- Ġie rappurtat uġiġh ta' ras fi 28% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 36% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a.

- Ġew irrappurtati disturbi gastrointestinali f'74% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 31% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrappurtati l-aktar b'mod frekwenti b'dimethyl fumarate kienu wġiġh addominali u rimettar.
- Ġew irrappurtati disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali fi 32% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 11% f'pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a. Fosthom, dawk li ġew irrappurtati l-aktar b'mod frekwenti b'dimethyl fumarate kienu wġiġh orofaringeali u sogħla.
- Ġiet irrappurtata dismenorrea fi 17% tal-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kontra 7% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każijiet irrappurtati ta' doża eċċessiva, is-sintomi deskritti kienu konsistenti mal-profil magħruf tar-reazzjonijiet avversi tal-prodott. M'hemm l-ebda interventi terapewtiċi magħrufa biex itejbu l-eliminazzjoni ta' fumarate dimetiliku, u lanqas hemm antidot magħruf. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li jinbeda trattament ta' appoġġ sintomatiku, kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti oħra, Kodiċi ATC: L04AX10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq is-sistema immunitarja

Fi studji kliniċi u ta' qabel l-użu kliniku, dimethyl fumarate wera proprjetajiet antinfjammatorji u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate (il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate u tegomil fumarate), naqqsu b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immunitarji u l-ħruġ sussegwenti ta' ċitokini proinfjammatorji b'rispons għal stimuli infjammatorji f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, dimethyl fumarate affettwata l-fenotipi tal-limfoċiti

permezz ta' regolazzjoni tal-profilu ta' citokini proinfjammatorji (TH1, TH17), u huwa parzjali għall-produzzjoni antinfjammatorja (TH2). Dimethyl fumarate wera attività terapewtika f' mudelli multipli ta' hsara infjammatorja u newroinfjammatorja. Fi studji ta' Fażi 3 f' pazjenti b' MS (DEFINE, CONFIRM u ENDORSE), meta kien hemm trattament b' dimethyl fumarate, l-għadd medju ta' limfoċiti naqas bħala medja b' madwar 30% mill-valur tal-linja bażi tiegħu matul l-ewwel sena, segwit minn perjodu relattivament stabbli. F' dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu t-terapija b' dimethyl fumarate bl-għadd ta' limfoċiti taħt il-limitu t' isfel tan-normal (LLN, 910 ċelluli/mm³) kienu mmonitorjati għall-irkupru tal-għadd ta' limfoċiti għal-LLN.

Figura 1 turi l-proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu l-LLN abbażi tal-metodu Kaplan-Meier mingħajr limfopenija severa fit-tul. Il-linja bażi tal-irkupru (RBL, recovery baseline) kienet definita bħala l-aħħar ALC waqt it-trattament qabel it-twaqqif ta' dimethyl fumarate. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN (ALC $\geq 0.9 \times 10^9/L$) f' Ġimgħa 12 u Ġimgħa 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fl-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 kkompjutat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti bi rkupru għal LLN ta' ≥ 910 ċelluli/mm³ mil-linja bażi tal-irkupru (RBL)

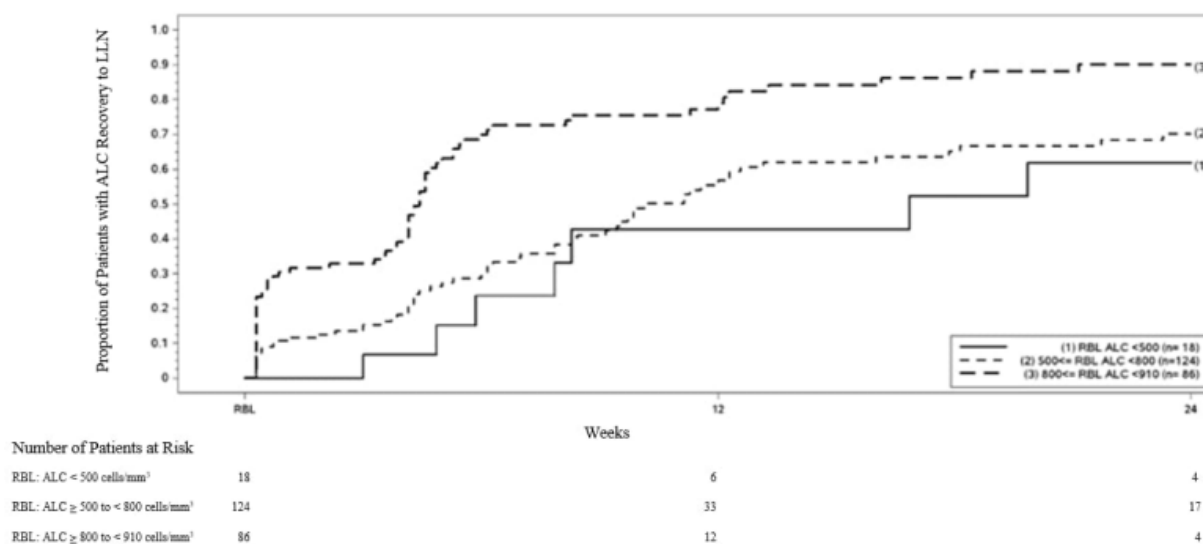


Tabella 1: Metodu Kaplan-Meier; Proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija hafifa fil-linja bażi tal-irkupru (RBL), minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul

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 jilhaq LLN (CI ta' 95%)		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

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

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

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

Studji kliniċi b'dimethyl fumarate

Saru żewġ studji kkontrollati bi 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 tabella 4) 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 rikaduta waħda matul is-sena qabel ma ntgħażlu b'mod każwali, jew fis-6 ġimghat qabel ma ntgħażlu b'mod każwali kellhom immagni tar-riżonanza manjetika (MRI) li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb il-gadolinium (Gd+). L-istudju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta' referenza rater-blinded (jiġifieri t-tabib/l-investigatur tal-istudju li evalwaw ir-rispons għat-trattament tal-istudju ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża) ta' glatiramer acetate.

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

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

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

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum	Glatiramer acetate
Punti ahħarin 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 tar-rata (CI ta' 95%)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proporzjon li rkadew	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporzjon bi 12-il ġimgħa progressjoni ta' diżabbiltà kkonfermata	0.271	0.164**	0.169	0.128 [#]	0.156 [#]
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabbiltà kkonfermata ta' 24 ġimgħa	0.169	0.128 [#]	0.125	0.078 [#]	0.108 [#]
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
Punti ahħarin ta' MRI^b					
Nru ta' pazjenti	165	152	144	147	161
Numru medju (medjan) ta' leżjonijiet T2 ġodda jew leżjonijiet T2 li qed jikbru fuq perjodu ta' sentejn	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Proporzjon medju ta' leżjonijiet (CI ta' 95%)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Numru medju (medjan) ta' leżjonijiet Gd f'sentejn	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Proporzjon ta' probabbiltà (CI ta' 95%)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Numru medju (medjan) ta' leżjonijiet ipointensi T1 ġodda fuq perjodu ta' sentejn	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Proporzjon medju ta' leżjonijiet (CI ta' 95%)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analiżijiet kollha tal-punti kliniċi ahħarin kienu tat-tip intenzjoni-biex-titratta; ^bL-analiżi bl-MRI użat koorti MRI

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

Studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat u open-label li dam 8 snin (ENDORSE) irreġistra 1 736 pazjent b'RRMS eligibbli 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 ttrattati għal 6 snin jew aktar. 501 pazjent kienu ttrattati kontinwament b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li fil-passat kienu ttrattati bil-placebo fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċewew trattament b'240 mg darbtejn kuljum fl-istudju ENDORSE. Pazjenti li rċewew it-trattament darbtejn kuljum b'mod kontinwu kienu ttrattati għal sa 12-il sena.

Matul l-istudju ENDORSE, aktar min-nofs il-pazjenti kollha ttrattati b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum ma rkadewx. Għal pazjenti li kienu ttrattati darbtejn kuljum b'mod kontinwu fit-3

studji kollha, l-ARR aġġustat kien 0.187 (CI ta' 95%: 0.156, 0.224) fl-istudji DEFINE u CONFIRM u 0.141 (CI ta' 95%: 0.119, 0.167) fl-istudju ENDORSE. Għal pazjenti li fil-passat kienu ttrattati bil-placebo, l-ARR aġġustat naqas minn 0.330 (95% CI: 0.266, 0.408) fl-istudji DEFINE u CONFIRM għal 0.149 (CI ta' 95%: 0.116, 0.190) fl-istudju ENDORSE.

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

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

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, ġie osservat effett ta' trattament konsistenti fuq ir-rikaduti f'sottogrupp ta' pazjenti b'attività qawwija tal-marda, filwaqt li l-effett fuq iż-żmien għal progressjoni ta' diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur ma ġiex stabbilit b'mod ċar. 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 il-Gd jew iktar fuq l-MRI tal-moħħ (n=42 f'DEFINE; n=51 f'CONFIRM) jew,
- Pazjenti li ma jkunux irrispondew għal kors shih u adegwat (mill-inqas sena ta' trattament) ta' beta- interferon, u li kellhom mill-inqas rikaduta waħda fis-sena ta' qabel waqt li kienu għaddejnin bit-terapija, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f'MRI kranjali jew mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb il-Gd, jew pazjenti li jkollhom rata mhux mibdula jew miżjuda ta' rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel (n=177 f'DEFINE; n=141 f'CONFIRM).

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT mingħajr leżjonijiet T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba kif deher fl-MRI f'ġimgħa 96, meta mqabbel mal-linja bażi, kien 12.8% għal dimethyl fumarate kontra 2.8% fil-grupp ta' interferon beta-1a. In-numru medju ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li jkunu qed jikbru għall-ewwel darba f'Ġimgħa 96, meta mqabbel mal-linja bażi, aġġustat għan-numru ta' leżjonijiet T2 u għall-e'tà fil-linja bażi (popolazzjoni ITT minbarra pazjenti mingħajr kejl bl-MRI) kien 12.4 għal dimethyl fumarate u 32.6 għal interferon beta-1a.

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

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

5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi

Studji kliniċi b'tegomil fumarate

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

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

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

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

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

Assorbiment

Billi l-kapsuli ibsin gastroreżistenti ta' tegomil fumarate fihom pilloli żgħar, li huma protetti minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel jinhallu fl-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħa). It- T_{max} medjan ta' monomethyl fumarate mal-ghoti tal-kapsuli ibsin ta' tegomil fumarate huwa ta' saġhtejn (medda 0.75 sa 5.0 sigħat), meta tegomil fumarate jingħata fi stat ta' sawm, u 4.67 sigħat (medda ta' 0.67 sa 9.0 sigħat), meta tegomil fumarate jingħata wara l-ikel. Wara doża waħda ta' 348 mg mogħtija f'kundizzjoni ta' sawm jew wara l-ikel, il-konċentrazzjoni massima medja ta' monomethyl fumarate (C_{max}) kienet 2 846.12 ng/mL u 1 443.49 ng/mL, rispettivament. Il-firxa totali ta' esponiment ta' monomethyl fumarate (jiġifieri AUC_{0-inf}) f'kundizzjoni ta' sawm jew wara ikla kienet ta' 3 693.05 ng/mL*h u 3 086.56 ng/mL*h f'individwi f'saħħithom. B'mod ġenerali, is- C_{max} u l-AUC ta' monomethyl fumarate żdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (174.2 mg sa 348.4 mg ta' doża waħda ta' tegomil fumarate).

Tegomil fumarate għandu jittiehed mal-ikel minhabba tollerabilità mtejbja fir-rigward ta' fwawar jew avvenimenti avversi gastrointestinali (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Fil-bnedmin, tegomil fumarate jiġi metabolizzat estensivament minn esterases, li huma preżenti kullimkien fil-passaġġ gastrointestinali, fid-demm u fit-tessut, qabel ma jilhaq iċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-metaboliżmu permezz ta' esterase ta' tegomil fumarate jipproduċi monomethyl fumarate, il-metabolit attiv, u tetraethylene glycol bħala l-metabolit inattiv ewlieni. L-esponiment medju għal tetraethylene glycol (TTEG; kif imkejje b' AUC_{0-t}) jaqbeż b'mod modest l-esponiment medju ta' monomethyl fumarate b'madwar 22%. Fil-bnedmin, il-monomethyl-fumaryl-tetraethylene glycol ester tal-fumaric acid (FA-TTEG-MMF) u fumaryl tetraethylene glycol (FA-TTEG) ġew identifikati bħala metaboliti minuri temporanji fil-plażma fil-firxa ng/mL. Data *in vitro* li tuża frazzjonijiet S9 tal-fwied tal-bniedem tissuggerixxi metaboliżmu rapidu għal fumaric acid, tetraethylene glycol u monomethylfumarate, rispettivament.

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

Eliminazzjoni

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

L-akkumulazzjoni tal-medicina originali jew ta' monomethyl fumarate mhix mistennija b'dożi multipli ta' tegomil fumarate fil-kors terapewtiku.

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

Linearità

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

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

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' monomethyl fumarate wara l-ġhoti ta' tegomil fumarate ma ġiex studjat. Il-profil farmakokinetiku ta' 240 mg ta' dimethyl fumarate darbtejn kuljum ġie evalwat fi studju żgħir mhux ikkontrollat, open-label, f'pazjenti b'RRMS li kellhom minn 13 sa 17-il sena (n=21). Il-farmakokinetika ta' dimethyl fumarate f'dawn il-pazjenti adolexxenti kienet konsistenti ma' dik li ġiet osservata fil-passat f'pazjenti adulti (C_{max} : 2.00 ± 1.29 mg/L; AUC_{0-12hr} : 3.62 ± 1.16 h.mg/L, li tikkorrispondi għal AUC ġenerali ta' kuljum ta' 7.24 h.mg/L).

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Mutaġenesi

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

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

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

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

Karċinoġenesi

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

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

Fil-ġrieden, l-inċidenza ta' karċinoma tubulari tal-kliewi żdiedet b'doża ta' 75 mg/kg/jum, f'esponiment ekwivalenti (AUC) għad-doża rakkomandata fil-bniedem. Fil-firien, l-inċidenza ta' karċinoma tubulari tal-kliewi u adenoma taċ-ċelluli Leydig testikolari żdiedet b'doża ta' 100 mg/kg/jum, esponiment ta' madwar darbtejn 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 fil-ġrieden f'esponiment ekwivalenti għad-doża rakkomandata fil-bniedem, u fil-firien taht l-esponiment għad-doża rakkomandata fil-bniedem (abbażi tal-AUC). Il-parti ta' quddiem tal-istonku f'annimali gerriema m'għandhiex kontroparti tal-bniedem.

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

Tossikoloġija

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

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

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

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

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

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'tegomil fumarate. L-għoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien irġiel f'doża ta' 75, 250, u 375 mg/kg/jum qabel u waqt it-tgħammir ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel sal-oghla doża ttestjata (mill-inqas darbtejn id-doża rakkomandata abbażi tal-AUC). Għoti orali ta' dimethyl fumarate lil firien nisa f'doża ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum qabel u waqt it-tgħammir, u sa Jum 7 tat-tqala, ikkaġuna tnaqqis fin-numru ta' stadji estruwi kull 14-il jum u żied in-numru ta' annimali b'diestru imtawwal fl-oghla doża ttestjata (11-il darba d-doża rakkomandata abbażi tal-AUC).

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

Intwera li dimethyl fumarate jaqsam il-membrana tal-plaċenta għal ġod-demmi tal-fetu fil-firien u fil-fniek, bi proporzjonijiet ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-fetu mqabbla ma' dawki tal-omm ta' 0.48 sa 0.64 u 0.1 rispettivament. Ma ġiet osservata l-ebda formazzjoni difettuża fi kwalunkwe doża ta' dimethyl fumarate fil-firien jew fil-fniek. L-għoti ta' dimethyl fumarate f'dozi orali ta' 25, 100, u 250 mg/kg/jum lil firien tqal matul il-perjodu ta' organogenesi rriżulta f'effetti avversi materni f'doża li kienet 4 darbiet id-doża rakkomandata abbażi tal-AUC, u piż baxx tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni (metatarsali u falangi tar-riġlejn ta' wara) f'doża li kienet 11-il darba d-doża

rakkomandata abbażi tal-AUC. Il-piż iktar baxx tal-ġisem tal-fetu u d-dewmien fl-ossifikazzjoni kienu kkunsidrati li huma sekondarji għat-tossiċità materna (tnaqqis fil-piż tal-ġisem u konsum tal-ikel).

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

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

Tossiċità f'annimali żgħar

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

Microcrystalline cellulose (E460i)
Croscarmellose sodium (E466)
Talc
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate (E470b)
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Triethyl citrate (E1505)
Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) tifrix ta' 30%
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Macrogol
Iron oxide, isfar (E172)

Qoxra tal-kapsula

Gelatina (E428)
Titanium dioxide (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)

Stampar tal-kapsula (linka bajda)

Shellac
Potassium hydroxide
Titanium dioxide (E171)
Propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fliexken tal-HDPE

30 xahar.

Folji tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fliexken tal-HDPE

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

Folji tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

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

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

Fliexken tal-HDPE

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

174 mg kapsuli gastroreżistenti: fliexkun ta' 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti
348 mg kapsuli gastroreżistenti: fliexken ta' 56 jew 168 (3x56) kapsula iebsa gastroreżistenti

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

Folja tal-oPA/Auminium/PVC-Aluminium

174 mg kapsuli gastroreżistenti: pakketti ta' 14-il kapsula iebsa gastroreżistenti.
348 mg kapsuli gastroreżistenti: pakketti ta' 56 kapsula iebsa gastroreżistenti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-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

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

EU/1/25/1947/001
EU/1/25/1947/002
EU/1/25/1947/003
EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Ċipru

Neuraxpharm Pharmaceuticals S.L
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despi Barcelona
Spanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-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 EFFIKAĊI 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' farmakoviġilanza dettaljati fil-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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti
14-il kapsula iebsa 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 JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**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/1/25/1947/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti
14-il kapsula iebsa 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 JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**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/1/25/1947/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti
14-il kapsula iebsa 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 JINHAŻEN 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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/25/1947/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RIULVY 174 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti
56 kapsula iebsa gastroreżistenti
168 kapsula iebsa gastroreżistenti (3x56)

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 JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa gastroreżistenti
56 kapsula iebsa 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 JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/25/1947/004

EU/1/25/1947/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastroreżistenti
56 kapsula iebsa 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 JINHAŻEN 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**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/25/1947/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RIULVY 348 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

RIULVY 174 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

RIULVY 348 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
tegomil fumarate

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu RIULVY u għalxiex jintuża

X'inhu RIULVY

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

Għalxiex jintuża RIULVY

RIULVY jintuża għat-trattament ta' sklerożi multipla (MS, multiple sclerosis) li tirkadi u tbatti f'pazjenti b'età minn 13-il sena 'l fuq.

MS hi kundizzjoni fit-tul li taffettwa lis-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system), inklużi l-moħħ u s-sinsla tad-dahar. MS li tirkadi u tbatti hi kkaratterizzata minn attakki ripetuti (rikaduti) tas-sintomi tas-sistema nervuża. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal ieħor, iżda tipikament jinkludu diffikultajiet biex timxi, tħossok żbilanċjat u diffikultajiet fil-vista (eż. vista mċajpra jew doppja). Dawn is-sintomi jistgħu għaddu jkompletament meta r-rikaduta tgħaddi, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

Kif jaħdem RIULVY

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu RIULVY

Tihux RIULVY

- jekk inti allergiku għal tegomil fumarate, sustanzi relatati (imsejha fumarates jew esteri tal-fumaric acid) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk ikun hemm suspett li inti tbati minn xi infezzjoni rari fil-moħħ imsejha lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) jew jekk ġie kkonfermata li tbati minn PML.

Twissijiet u prekawzjonijiet

RIULVY jista' jaffettwa **l-ghadd tač-čelluli bojod tad-demmm tieghek**, il-**kliewi** tieghek u l-**fwied**. Qabel tibda RIULVY, it-tabib tieghek se jagħmel test tad-demmm biex jgħodd in-numru ta' čelluli bojod tad- demmm tieghek u se jiččekkja li l-kliewi u l-fwied jkunu qed jaħdmu kif suppost. It-tabib tieghek se jittestjak għal dawn l-affarijiet perjodikament matul it-trattament. Jekk in-numru ta' čelluli bojod tad-demmm tieghek jonqos matul it-trattament, it-tabib tieghek jista' jikkunsidra testijiet addizzjonali jew iwaqqaf it-trattament tieghek.

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

Kellek lit-tabib tieghek qabel tiegħu RIULVY jekk inti 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 bit-trattament b'RIULVY. F'xi każijiet, seħħew komplikazzjonijiet serji. **Għandek tinforma lit-tabib tieghek** immedjatament jekk tissuspetta li għandek kwalunkwe sintomu tal-ħruq ta' Sant'Antnin.

Disturb tal-kliewi rari iżda serju msejjaħ sindrome ta' Fanconi ġie rrapportat b'medicina li fiha dimethyl fumarate, flimkien ma' ester oħra tal-fumaric acid, li tintuza biex tittratta l-psorjasi (marda tal-ġilda). Jekk qed tinnota li qed tgħaddi iktar awrina, tħossok aktar bil-għatx u tixrob aktar min-normal, il-muskoli tieghek jidhru aktar dgħajfa, tikser għadma, jew sempliement ikollok l-uġigh, kellek lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr biex dawn ikomplu jiġu investigati.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-13 snin minhabba li m'hemm l-ebda data disponibbli dwar dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u RIULVY

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiegħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra, b'mod partikolari:

- medicini li fihom **esteri tal-fumaric acid** (fumarates) li jintużaw għat-trattament ta' psorjasi;
- **medicini li jaffettwaw is-sistema immunitarja tal-ġisem**, li jinkludu **kimoterapija, immunosoppressanti** jew **medicini oħrajn li jintużaw għat-trattament ta' MS**;
- **medicini li jaffettwaw il-kliewi, li jinkludu xi antibijotiċi** (li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet), **"pilloli tal-awrina"** (*dijuretiċi*), **čerti tipi ta' pilloli kontra l-uġigh** (bħal ibuprofen u medicini simili oħrajn kontra l-infjammazzjonijiet u medicini li jinxtraw mingħajr ričetta tat- tabib) u medicini li fihom il-**lithium**;
- jekk tiegħu RIULVY ma' čerti tipi ta' tilqim (*tilqim ħaj*) jista' jikkawża li tiżviluppalek infezzjoni u, għalhekk, għandu jiġi evitat. It-tabib tieghek se jagħtik parir dwar jekk għandhomx jingħataw tipi oħra ta' tilqim (*tilqim mhux ħaj*).

RIULVY mal-alkohol

Il-konsum ta' iktar minn ammont żgħir (iktar minn 50 mL) ta' xorb alkoħoliku qawwi (iktar minn 30% alkoħol skont il-volum, eż. spirti) għandu jiġi evitat fi żmien siegħa minn meta jittiehed RIULVY, għax l-alkoħol jista' jinteraġixxi ma' din il-medicina. Dan jista' jikkawża infjammazzjoni tal-istonku (*gastrite*), spečjalment f'nies li diġà huma suxxettibbli għal gastrite.

Tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

RIULVY fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu RIULVY

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

Doża tal-bidu:

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

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

Doża regolari:

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

RIULVY huwa għall-użu orali.

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

Hu RIULVY mal-ikel – dan jista' jgħin biex inaqqas xi wħud mill-effetti sekondarji komuni hafna (imniżżla fis-sezzjoni 4).

Jekk tiehu RIULVY aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu RIULVY

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

Tista' tiehu d-doża li tkun insejt tiehu jekk thalli mill-inqas 4 sigħat bejn id-doži. Inkella stenna sad-doża li jmiss tiegħek ippjanata.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekundarji serji

PML u għadd baxx ta' limfoċiti

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

RIULVY jista' jibaxxi l-għadd ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demmm). Li jkollok għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni, li jinkludi r-riskju ta' infezzjoni rari fil-moħħ li tissejjah lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). PML tista' twassal f' diżabbiltà severa jew mewt. PML seħħet wara sena sa 5 snin ta' trattament u għalhekk it-tabib tiegħek għandu jkompli jimmonitorja ċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek matul it-trattament tiegħek, u inti għandek toqgħod attent għal kwalunkwe sintomi potenzjali ta' PML kif deskritt hawn taht. Ir-riskju ta' PML jista' jkun ogħla jekk fil-passat ħadt mediċina li tikkawża l-indeboliment tal-funzjonalità tas-sistema immunitarja ta' ġismek.

Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija ġdida jew aggravar tad-dgħufija fuq naħa waħda tal-ġisem; guffaġni; tibdil fil-vista, fil-ħsieb, jew fil-memorja; jew konfużjoni jew tibdil fil-personalità, jew problemi biex titkellem jew tikkomunika li jdumu għal aktar minn ftit jiem.

Għalhekk, jekk temmen li l-MS tiegħek tkun sejra għall-aħgar jew jekk tinnota kwalunkwe sintomu ġdid waqt li tkun għaddej bit-trattament, huwa importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun. Tkellem ukoll mas-sieheb/sieħba tiegħek jew ma' daww li jieħdu ħsiebek u infurmahom dwar it-trattament tiegħek. Jistgħu jindunaw b'sintomi li forsi inti ma tkunx konxju tagħhom.

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

Reazzjonijiet allergiċi severi

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

Li wiċċek jew ġismek jihmaru (*fwawar*) huwa effett sekundarju komuni ħafna. Madankollu, jekk ikollok il-fwawar akkumpanjati minn raxx aħmar jew ħorriqija u jkollok kwalunkwe wieħed 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 tiegħaf tiehu RIULVY u ċċempel lil tabib immedjatament**

Effetti sekundarji ohrajn

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

- wiċċek jihmar jew ġismek tħossu shun, jahraq, jahraq ħafna jew bil-ħakk (*fwawar*)
- ippurgar artab (*dijarea*)
- tħossok imdardar (*dardir*)
- uġiġħ fl-istonku jew bughawwieġ fl-istonku

→ **Li tiehu l-mediċina tiegħek mal-ikel** jista' jgħin biex jonqsu l-effetti sekundarji msemmija hawn fuq

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

Kellem lit-tabib tieghek dwar kif timmaniġġja dawn l-effetti sekondarji. It-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża tieghek. Tnaqqas id-doża tieghek sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

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

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

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

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

- reazzjonijiet allergiċi (*sensittività eċċessiva*)
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demmm

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

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

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

- herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) b'sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk jew uġiġ fil-ġilda, tipikament fuq naħa waħda tan-naħa ta' fuq tal-ġisem jew tal-wiċċ, u sintomi oħrajn, bħal deni u dgħufija fl-istadji bikrin tal-infezzjoni, segwiti minn nuqqas ta' sensazzjoni, ħakk jew irqajja' ħomor b'uġiġ sever
- tnixxija mill-imnieher (*rinorrea*)

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

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

Xi effetti sekondarji kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adolexxenti milli fl-adulti, eż. uġiġ ta' ras, uġiġ fl-istonku jew bughawwieġ fl-istonku, rimettar, uġiġ fil-gerżuma, sogħla, u ċikli mestruwali bl-uġiġ.

Rappurtar ta' effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen RIULVY

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

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

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

Għall-fliexken tal-HDPE: Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih RIULVY

- Is-sustanza attiva hi tegomil fumarate.
RIULVY 174 mg: Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 174.2 mg ta' tegomil fumarate.
RIULVY 348 mg: Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 348.4 mg ta' tegomil fumarate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose (E461i), croscarmellose sodium (E466) (essenzjalment "hielsa mis-sodium", irreferi għal sezzjoni 2), talc, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470c), talc, hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), triethyl citrate (E1505), methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1), poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol, gelatin (E428), titanium dioxide (E171), brilliant blue FCF (E133), yellow iron oxide (E172), Shellac, potassium hydroxide, propylene glycol (E1520).

Kif jidher RIULVY u l-kontenut tal-pakkett

Fliexken tal-HDPE

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

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

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

Folja tal-oPA/Aluminium/PVC-Aluminium

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-

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

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Ċipru

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

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

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm

Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 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

Österreich

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

Polska

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

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'

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

<https://www.ema.europa.eu>.