

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI
TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastroreżistenti (kapsula gastroreżistenti)

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin tal-ġelatina ta' daqs "0" (madwar 21.3 x 7.5 mm) b'kappa ħadra u korp abjad, stampati b'"HR1" b'linka sewda fuq il-korp tal-kapsula li fihom pilloli żgħar bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, tondi, bikonvessi, miksija enteriċi b'xejn fuq iż-żewġ naħat..

Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti

Kapsuli ibsin tal-ġelatina ta' daqs "0" (madwar 21.3 x 7.5 mm) b'kappa u korp ħodor, stampati b'"HR2" b'linka sewda fuq il-korp tal-kapsula li fihom pilloli żgħar bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, tondi, bikonvessi, miksija enteriċi b'xejn fuq iż-żewġ naħat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

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

Tnaqqis temporanju fid-doża għal 120 mg darbtejn kuljum jista' jnaqqas l-okkorrenza ta' fwawar u

reazzjonijiet avversi gastrointestinali. Fi żmien xahar, id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' 240 mg darbtejn kuljum għandha titkompla.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-kapsula għandha tinbela' sħiħa. Il-kapsula jew il-kontenut tagħha m'għandhomx jitfarrku, jinqasmu, jinhallu, jiġu msoffa jew jintmagħdu, għax il-kisja enterika tal-pillola żgħira timpedixxi effetti irritanti fuq il-passaġġ gastrointestinali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Testijiet tal-laboratorju/demm

Funzjoni renali

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

Funzjoni epatika

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, li tinkludi żieda fl-enzimi tal-fwied (≥ 3 darbiet tal-limitu normali tan-naha ta' fuq (upper limit of normal, ULN)) u żieda fil-livelli totali tal-bilirubina ($\geq 2 \times \text{ULN}$) tista' tirriżulta mill-kura b'dimethyl fumarate. Il-ħin li jibda jista' jkun jiem, diversi ġimgħat jew aktar. Il-fejtan tar-reazzjonijiet avversi ġie osservat wara li l-kura twaqqfet. L-evalwazzjoni ta' aminotransferases tas-serum (eż. alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) u l-livelli totali tal-bilirubina huma rakkomandati qabel il-bidu tal-kura u matul il-kura, kif indikat klinikament.

Limfoċiti

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

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

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

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

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

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

Immaġni ta' riżonanza manjetika (MRI)

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

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

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

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

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

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

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

Mal-ewwel sinjal jew sintomu li jissuggerixxi PML, dimethyl fumarate għandu jitwaqqaf u għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi adattati, inkluż li jiġi ddeterminat JCV DNA fil-fluwidu ċerebrospinali (*cerebrospinal fluid*, CSF) permezz ta' metodoloġija kwantitattiva ta' reazzjoni katina ta' polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR). Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma ħafna, li jsehhu 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 jahseb, fil-memorja, u fl-orjentazzjoni, li twassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. It-tobba għandhom b'mod partikolari joqogħdu attenti għal sintomi li jistgħu jissuggerixxu PML u li l-pazjent jista' jkun ma jindunax bihom. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw parir biex jgħarrfu lis-sieheb jew siebba tagħhom jew lil min jiehu hsiebhom dwar il-kura li qed jieħdu, minhabba li huma jistgħu jindunaw b'sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju tagħhom.

PML tista' 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 gietx studjata f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate. Wiehded għandu jinnota wkoll li test tal-antikorpi kontra JCV b'riżultat negattiv (fil-preżenza ta' għadd normali ta' limfoċiti) ma jipprekludix il-possibbiltà ta' infezzjoni sussegwenti b'JCV.

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

Kura fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

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

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

Barra minn dan, il-maġġoranza ta' każijiet ta' PML ikkonfermati b'dimethyl fumarate sehhew f'pazjenti li kienu ħadu kura immunomodulatorja preċedentement.

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

Indeboliment sever tal-kliewi jew tal-fwied

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

Mard gastrointestinali sever attiv

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

Fwawar

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

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

Reazzjonijiet anafilattiċi

Każijiet ta' anafilassi/reazzjoni anafilattojde ġew irrappurtati wara l-ġhoti ta' dimethyl fumarate fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi jistgħu jinkludu dispnea, ipossija (*hypoxia*), pressjoni baxxa, anġjoedema, raxx jew urtikarja. Il-mekkaniżmu ta' anafilassi kkawżata minn dimethyl fumarate mhuwiex magħruf. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment isehħu wara l-ewwel doża, iżda jistgħu jsehħu wkoll fi kwalunkwe hin matul il-kura, u jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jkomplux jiehdu dimethyl fumarate u jfittxu kura medika immedjata jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' anafilassi. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Fi studji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' infezzjonijiet (60% kontra 58%) u infezzjonijiet serji (2% kontra 2%) kienet simili f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate jew placebo, rispettivament.

Madanakollu, minhabba l-proprietajiet immunomodulatorji ta' dimethyl fumarate (ara sezzjoni 5.1), jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tal-kura b'dimethyl fumarate għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu dimethyl fumarate għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet serji m'għandhomx jibdeu il-kura b'dimethyl fumarate sakemm l-infezzjoni(jiet) tfiq/ifiq.

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

Infezzjonijiet ta' herpes zoster

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

Bidu tat-trattament

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

Sindrome ta' Fanconi

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

Fuq kollox, is-sindrome ta' Fanconi jista' jseħħ mingħajr livelli għolja ta' kreatinina jew rata baxxa ta' filtrazzjoni glomerulari. Fil-każ ta' sintomi mhux ċari, is-sindrome ta' Fanconi għandu jiġi kkunsidrat u għandhom jitwettqu l-eżamijiet adattati.

Eċċipjenti

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

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

Terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi jew bil-kortikosteroidi

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

Tilqim

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

M'hemmx *data* klinika dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim haj attenwat f'pazjenti li jkunu qed jiehdu dimethyl fumarate. Tilqim haj jista' jikkawża żieda fir-riskju ta' infezzjoni klinika u m'ghandux jinghata lil pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate hlief jekk, f'kazijiet eċċezzjonali, dan ir-riskju potenzjali jiġi kkunsidrat li jingheleb mir-riskju għall-individwu li ma jinghatax it-tilqima.

Derivattivi oħrajn tal-fumaric acid

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

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

Effetti ta' sustanzi oħrajn fuq dimethyl fumarate

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

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

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

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

Effetti ta' dimethyl fumarate fuq sustanzi oħrajn

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

Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni b'kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħrajn, madankollu, effett ta' dimethyl fumarate fuq l-esponiment tagħhom mhuwiex mistenni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm ammont moderat ta' *data* disponibbli dwar nisa tqal (bejn 300 sa 1 000 riżultat tat-tqala), ibbażata fuq registru tat-tqala u rapporti spontanji 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 jindika l-ebda tossiċità malformattiva jew tal-fetu/trabi meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Ir-riskju ta' esponiment itwal ta' dimethyl fumarate jew esponiment fi stadji aktar tard tat-tqala mhux magħruf.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, ikun aħjar li jiġi evitat l-użu ta' dimethyl fumarate waqt it-tqala. Dimethyl fumarate għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar u jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Gastroenterite	Komuni
	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)	Mhux magħruf
	Herpes zoster	Mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija	Komuni
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboċitopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
	Anafilassi	Mhux magħruf
	Dispnea	Mhux magħruf
	Ipossija (<i>hypoxia</i>)	Mhux magħruf
	Pressjoni baxxa	Mhux magħruf
	Anġjoedema	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Sensazzjoni ta' hruq	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni hafna
	Fwawar jaharqu	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinorrea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni ħafna
	Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq	Komuni ħafna
	Ugħigh addominali	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Dispepsja	Komuni
	Gastrite	Komuni
	Disturbi gastro-intestinali	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f'aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda f'alanine aminotransferase	Komuni
	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk tal-ġilda	Komuni
	Raxx	Komuni
	Eritema	Komuni
	Alopeċja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurija	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Thoss is-shana	Komuni
Investigazzjonijiet	Ketoni mkejla fl-awrina	Komuni ħafna
	Tinstab l-albumina fl-awrina	Komuni
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli tad-demem bojod	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fwawar

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

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali (eż. dijarea [14% kontra 10%], dardir [12% kontra 9%], uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq [10% kontra 6%], uġiġh addominali [9% kontra 4%], rimettar [8% kontra 5%] u dispepsja [5% kontra 3%]) żdiedet f'pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate meta mqabbla mal-placebo, rispettivament. Reazzjonijiet avversi gastrointestinali għandhom tendenza li jibdw kmieni fil-kors ta' kura (primarjament matul l-ewwel xahar) u f'pazjenti li jkollhom avvenimenti gastrointestinali, dawn l-avvenimenti jistgħu jkomplu jseħħu b'mod intermittenti matul il-kura b'dimethyl fumarate. Fil-maġġoranza tal-pazjenti li kellhom avvenimenti gastrointestinali, dawn kienu h'fief jew moderati fis-severità. Erba' fil-mija (4%) tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate waqqfu l-kura minħabba reazzjonijiet avversi gastrointestinali. L-inċidenza ta' avvenimenti gastrointestinali serji, li jinkludu gastroenterite u gastrite, ġiet osservata f'1% tal-pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

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

Iż-żieda tal-enzimi tal-fwied u każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (żidiet fit-transaminases ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN b'żidiet fl-istess hin fil-bilirubina totali ta' > 2 darbtejn tal-ULN), ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq wara l-ghoti ta' dimethyl fumarate, li fiequ meta twaqqfet il-kura.

Limfopenija

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

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

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

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)

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

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

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

Infezzjonijiet ta' Herpes zoster

Ġew irrappurtati infezzjonijiet ta' herpes zoster bl-użu ta' dimethyl fumarate. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul li għadu għaddej, li fih 1736 individwu b'MS ġew ittrattati, madwar 5% tal-individwi esperjenzaw avveniment wieħed jew aktar ta' herpes zoster, li minnhom 42% kienu hfief, 55% kienu moderati fis-severità u 3% kienu severi. Iż-żmien sakemm tfaċċaw ir-reazzjonijiet minn meta ngħatat l-ewwel doża ta' dimethyl fumarate varja minn madwar 3 xhur għal 10 snin. Erba' pazjenti esperjenzaw avvenimenti serji, li kollha kemm huma għaddew wehithom. Hafna individwi, inklużi dawk li esperjenzaw infezzjoni serja ta' herpes zoster, kellhom għadd ta' limfoċiti oghla mil-limitu t'isfel tan-normal. Fil-maġġoranza tal-individwi li kellhom għadd ta' limfoċiti taht l-LLN fl-istess hin, il-limfopenija kienet ikklassifikata bħala moderata jew severa. Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq, il-maġġoranza tal-każijiet tal-infezzjoni ta' herpes zoster ma kinux serji u fiequ bil-kura. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-għadd ta' limfoċiti assolut (*absolute lymphocyte count*, ALC) f'pazjenti b'infezzjoni ta' herpes zoster fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Iżda, meta ġew irrappurtati, hafna mill-pazjenti esperjenzaw limfopenija moderata ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ sa $0.8 \times 10^9/L$) jew severa ($< 0.5 \times 10^9/L$ sa $0.2 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju open-label li dam 96 ġimġha kkontrollat b'mod attiv u li fih il-pazjenti ntgħažlu b'mod każwali, pazjenti pedjatriċi b'RRMS (n=7 li kellhom minn 10 sa inqas minn 13-il sena u n=71 li kellhom 13 sa inqas minn 18-il sena) ġew ikkurati b'120 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem, segwiti minn 240 mg darbtejn kuljum għall-bqija tal-kura. Il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti.

Id-disinn tal-istudju li sar f'pazjenti pedjatrici kien differenti minn dak li sar f'pazjenti adulti kkontrollati bi placebo. Madanakollu, differenzi numeriċi f'avvenimenti avversi li setgħu jikkontribwixxu għad-disinn tal-istudju bi provi klinici, ma jistgħux jiġu esklużi. Disturbi gastrointestinali kif ukoll disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali u l-avvenimenti avversi ta' wġiġh ta' ras u dismenorrea ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti ($\geq 10\%$) fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta. Dawn l-avvenimenti avversi ġew irrappurtati fil-perċentwali li ġejjin f'pazjenti pedjatrici:

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

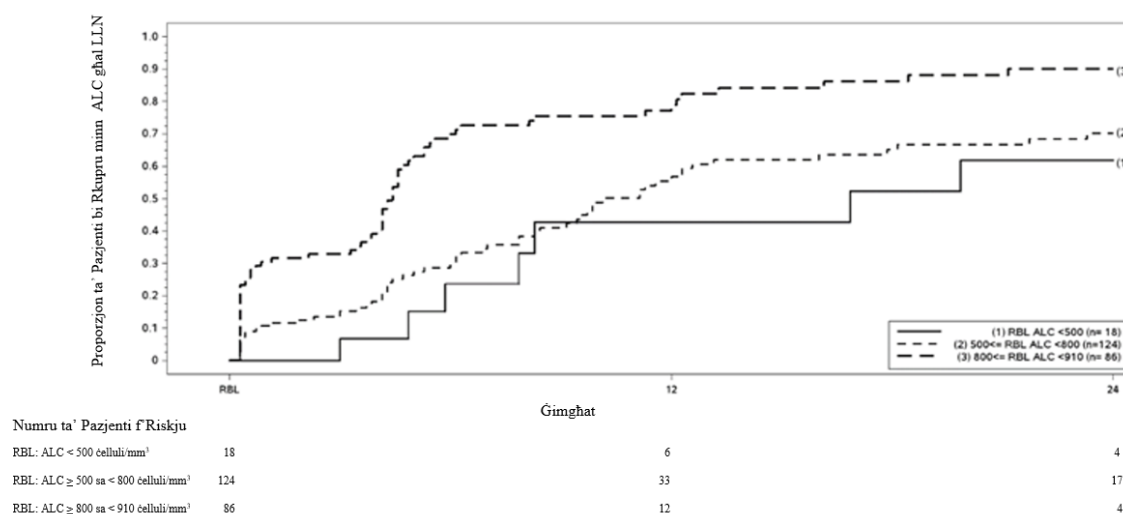
Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq is-sistema immuni

Fi studji kliniċi ta' qabel l-użu kliniku u fi studji kliniċi, dimethyl fumarate wera propjetajiet kontra l-infjammazzjoni u immunomodulatorji. Dimethyl fumarate u monomethyl fumarate, il-metabolit primarju ta' dimethyl fumarate, naqqas b'mod sinifikanti l-attivazzjoni taċ-ċelluli immuni u l-hruġ sussegwenti ta' cytokines proinfjammatorji b'risposta għal stimuli infjammatorji f'mudelli ta' qabel l-użu kliniku. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi psorjasi, dimethyl fumarate affettwata l-fenotipi tal-limfoċiti permezz ta' regolazzjoni 'l isfel ta' profili ta' cytokine proinfjammatorji (TH1, TH17), u għandu tendenza lejn il-produzzjoni kontra l-infjammazzjoni (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 kura b'dimethyl fumarate, il-medja tal-għadd ta' limfoċiti naqas b'hala medja b'madwar 30% mill-valur fil-linja bażi tagħhom matul l-ewwel sena b'perjodu relattivament stabbli sussegwenti. F'dawn l-istudji, pazjenti li waqqfu l-kura bl-għadd ta' limfoċiti taħt il-limitu tan-naħa t'isfel tan-normal (LLN, $0.9 \times 10^9/L$) kienu mmonitorjati għall-irkupru fil-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 b'hala l-aħħar ALC waqt il-kura qabel it-twaqqif tal-kura. Il-proporzjon stmat ta' pazjenti li rkupraw għal LLN ($ALC \geq 0.9 \times 10^9/L$) f'Ġimgha 12 u Ġimgha 24 li kellhom limfopenija hafifa, moderata, jew severa fir-RBL huma pprezentati f'Tabella 1, Tabella 2, u Tabella 3 b'intervalli tal-kunfidenza ta' 95% li jseħħu f'kull punt ta' sett partikolari. L-iżball standard tal-istimatur tal-funzjoni tas-sopravivenza ta' Kaplan-Meier huwa kkomputat bl-użu tal-formola ta' Greenwood.

Figura 1: Metodu Kaplan-Meier; proporzjon ta' pazjenti bi rkupru għal LLN ta' ≥ 910 ċellula/ mm^3 ($0.9 \times 10^9/L$) mil-linja bażi tal-irkupru (RBL)



Nota: 500 ċellula/ mm^3 , 800 ċellula/ mm^3 , 910 ċellula/ mm^3 jikkorrispondu għal $0.5 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$ u $0.9 \times 10^9/L$ rispettivament.

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

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

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

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

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

^a Pazjenti b'ALC < 0.8 × 10⁹/L u ≥ 0.5 × 10⁹/L fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Tabella 3: Metodu Kaplan-Meier; proporzjon ta' pazjenti stmati li laħqu LLN, limfopenija severa fil-linja 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	Ġimgħa 12 N=6	Ġimgħa 24 N=4
Proporzjon li laħqu LLN (95% CI)		0.43 (0.20, 0.75)	0.62 (0.35, 0.88)

^a Pazjenti b'ALC < 0.5 × 10⁹/L fir-RBL, minbarra pazjenti b'limfopenija severa fit-tul.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-effikaċja (ara t-Tabella 4) u s-sigurtà ntwerew f'pazjenti b'puntegġi tal-expanded disability status scale (EDSS) li jvarjaw minn 0 sa 5 inkluzivi, li kellhom mill-inqas 1 rikaduta matul is-sena qabel ma ntgħażlu b'mod każwali, jew fis-6 ġimgħat qabel ma ntgħażlu b'mod każwali kellhom MRI li turi mill-inqas leżjoni waħda li ttejjeb gadolinium (Gd+). Studju CONFIRM kien jinkludi komparatur ta' referenza rater-blinded (i.e. it-tabib tal-istudju/investigatur li evalwaw ir-rispons għall-kura tal-istudju kien blinded) ta' glatiramer acetate.

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

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

Meta mqabbel mal-placebo, il-pazjenti ttrattati b'dimethyl fumarate kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti fil-punt aħhari primarju fl-istudju DEFINE, proporzjon ta' pazjenti rkadew wara sentejn; u l-punt aħhari primarju fl-istudju CONFIRM, b'rata ta' rikaduta annwalizzata (ARR) ta' sentejn.

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg	Placebo	Dimethyl fumarate 240 mg	Glatiramer acetate
Punti tat-tmiem kliniċi^a					
Nru ta' pazjenti	408	410	363	359	350
Rata ta' rikaduta annwalizzata	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporzjon tar-rata		0.47		0.56	0.71

	DEFINE		CONFIRM		
	Plaċebo	Dimethyl fumarate 240 mg	Plaċebo	Dimethyl fumarate 240 mg	Glatiramer acetate
(95% CI)		(0.37, 0.61)		(0.42, 0.74)	(0.55, 0.93)
Proporzjon ta' rikaduti	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Proporzjon ta' hazard (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabbiltà konfermata ta' 12-il ġimgħa	0.271	0.164**	0.169	0.128 [#]	0.156 [#]
Proporzjon ta' hazard (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabbiltà konfermata ta' 24 ġimgħa	0.169	0.128 [#]	0.125	0.078 [#]	0.108 [#]
Proporzjon ta' hazard (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
Punti tat-tmjem tal-MRI^b					
Nru ta' pazjenti	165	152	144	147	161
Għadd medju (medjan) ta' le leżjonijiet T2 ġodda li kibru riċentement tul sentejn	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Proporzjon medju ta' hazard (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Għadd medju (medjan) ta' leżjonijiet Gd wara sentejn	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Proporzjon ta' hazard probabbiltà (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Għadd medju (medjan) ta' leżjonijiet ipotensi T1 ġodda tul sentejn	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Proporzjon medju ta' hazard (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

^aL-analiż kollha tal-punti kliniċi aħharin kienu tat-tip intenzjoni-biex-tikkura; ^bL-analiżi bl-MRI użat koorti MRI

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

Studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat u miftuħ li dam 8 snin (ENDORSE) irregistra 1,736 pazjent b'RRMS eligibbli mill-istudji kruċjali (DEFINE u CONFIRM). L-oġettiv primarju tal-istudju kien biex tigi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' dimethyl fumarate f'pazjenti b'RRMS. Mill-1,736 pazjent,

madwar nofshom (909, 52%) kienu kkurati għal 6 snin jew aktar. 501 pazjent kienu kkurati kontinwament b'dimethyl fumarate 240 mg darbtejn kuljum fit-3 studji kollha u 249 pazjent li fil-passat kienu kkurati bil-placebo fl-istudji DEFINE u CONFIRM irċewew kura b'240 mg darbtejn fl-istudju ENDORSE. Pazjenti li rċewew kura darbtejn kuljum b'mod kontinwu kienu kkurati għal sa 12-il sena.

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

Fl-istudju ENDORSE, il-maġġoranza tal-pazjenti (> 75%) ma kellhomx progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata (imkejla bħala progressjoni tad-diżabbiltà sostnuta fuq 6 xhur). Riżultati miġbura mit-tliet studji wrew li pazjenti kkurati b'dimethyl fumarate kellhom rati konsistenti u baxxi ta' progressjoni tad-diżabbiltà kkonfermata b'zieda żgħira 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' gadolinju. Fuq perjodu ta' 6 snin, in-numru medju aġġustat annwali ta' leżjonijiet T2 ġodda jew jkun qed jikbru għall-ewwel darba u leżjonijiet T1 ġodda baqa' baxx.

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

Fl-istudji DEFINE u CONFIRM, ġie osservat effett ta' kura konsistenti fuq ir-rikaduti f'sottogrupp ta' pazjenti b'attività qawwija tal-marda, filwaqt li l-effett fuq iż-żmien għal progressjoni ta' diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur ma ġiex stabbilit b'mod ċar. Minhabba d-disinn tal-istudji, attività qawwija tal-marda kienet definita kif ġej:

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

It- T_{max} ta' monomethyl fumarate hu minn 2 sa 2.5 sigħat. Billi dimethyl fumarate kapsuli ibsin gastroreżistenti fihom pilloli żgħar, li huma protetti minn kisja enterika, l-assorbiment ma jibdiex qabel iħallu l-istonku (ġeneralment wara inqas minn siegħa). Wara l-għoti ta' 240 mg darbtejn kuljum mal-ikel, il-medjan massimu (C_{max}) kien ta' 1.72 mg/l u l-esponiment totali taż-żona ta' taħt il-kurva ("area under the curve", AUC) kien ta' 8.02 h.mg/l f'individwi bi sklerożi multipla. B'kollox, is- C_{max} u l-AUC żdiedu bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża studjata (120 mg sa 360 mg). F'individwi bi sklerożi multipla, żewġ doži ta' 240 mg ingħataw f'intervall ta' 4 sigħat bħala parti minn kors ta' dożaġġ ta' tliet darbiet kuljum. Dan irriżulta f'akkumulazzjoni minima ta' esponiment li tirriżulta f'żieda fil-medjan tas- C_{max} ta' 12% meta mqabbla mad-dożaġġ ta' darbtejn kuljum (1.72 mg/l għal darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 1.93 mg/l għal tliet darbiet kuljum) mingħajr ebda implikazzjonijiet tas-sigurtà.

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Linearità

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

Il-farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

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

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Ġenotossicità

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

Karċinoġenesi

Studji dwar il-karċinoġeneċità ta' dimethyl fumarate saru għal perjodu ta' sa sentejn fil-ġrieden u l-firien. Dimethyl fumarate ingħata mill-halq f'dożi ta' 25, 75, 200 u 400 mg/kg/jum fil-ġrieden, u f'dożi ta' 25, 50, 100, u 150 mg/kg/jum fil-firien. Fil-ġrieden, l-inċidenza ta' karċinoma tubulari tal-kliewi żdiedet f'doża ta' 75 mg/kg/jum, f'esponiment ekwivalenti (AUC) għad-doża rakkomandata fil-bniedem. Fil-firien, l-inċidenza ta' karċinoma tubulari tal-kliewi u adenoma taċ-ċelluli Leydig testikolari żdiedet f'doża ta' 100 mg/kg/jum, esponiment ta' madwar darbtejn oġġla mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għar-riskju fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

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

Tossikoloġija

Saru studji mhux kliniċi f'annimali gerriema, fil-fniek, u fix-xadini b'suspensjoni ta' dimethyl fumarate (dimethyl fumarate f'0.8% ta' hydroxypropyl methylcellulose) mogħti permezz ta' gavage orali. It-tossiċità kronika fil-klieb saret bl-ġħoti orali tal-kapsula ta' dimethyl fumarate.

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

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

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

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

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

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

tad-doża rakkomandata bbażat fuq l-AUC.

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

Tossicità f'annimali żgħar fl-età

Żewġ studji dwar it-tossicità f'firien żgħar fl-età b'ghoti 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 tossicitajiet 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 newrologika jew il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa sal-oghla doża ta' 140 mg/kg/jum (madwar 4.6 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi ta' *data* limitata tal-AUC f'pazjenti pedjatriċi). Bl-istess mod, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-organi riproduttivi u l-organi aċċessorji tal-irġiel sal-oghla doża ta' dimethyl fumarate ta' 375 mg/kg/jum fit-tieni studju li sar f'firien irġiel żgħar fl-età (madwar 15-il darba l-AUC putattiv tad-doża pedjatrika rakkomandata). Madankollu, it-tnaqqis fil-kontenut minerali tal-għadam u fid-densità tal-wirk u l-vertebri tal-ġenbejn kienu evidenti fil-firien irġiel żgħar fl-età. Bidliet fid-densitometrija tal-għadam kienu osservati wkoll fil-firien żgħar fl-età wara l-ghoti orali ta' diroximel fumarate, ester fumariku ieħor li jiġi metabolizzat għall-istess metabolit attiv monomethyl fumarate *in vivo*. In-NOAEL għall-bidliet fid-densitometrija fil-firien żgħar fl-età huwa madwar 1.5 darbiet l-AUC preżunta fid-doża pedjatrika rakkomandata. Hi possibbli relazzjoni bejn l-effetti fuq l-għadam u piż tal-ġisem aktar baxx, iżda l-involvement ta' effett dirett ma jistax jiġi eskluż. Is-sejbiet tal-għadam huma ta' rilevanza limitata għal pazjenti adulti. Ir-rilevanza għall-pazjenti pedjatriċi mhix magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

Microcrystalline cellulose silicified

Talc

Croscarmellose sodium

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer (1:1)

Triethyl citrate

Methacrylic acid –ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Brilliant blue FCF (E133)

Iron oxide black (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Stampar tal-kapsula (linka sewda)

Shellac (E904)

Iron oxide black (E172)

Potassium hydroxide (E525)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Kapsuli ta' 120 mg:

14-il kapsula f'pakketti bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-alu.

14 x 1 kapsuli f'pakketti bil-folji ta' doża tal-unità perforati tal-PVC/PE/PVDC-alu.

Kapsuli ta' 240 mg:

56 jew 168 kapsula f'pakketti bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-alu.

56 x 1 jew 168 x 1 kapsuli f'pakketti bil-folji ta' doża tal-unità perforati tal-PVC/PE/PVDC-alu.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barçellona,

Spanja

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

Kapsuli ta' 120 mg:

EU/1/24/1811/001

EU/1/24/1811/002

Kapsuli ta' 240 mg:

EU/1/24/1811/003

EU/1/24/1811/004

EU/1/24/1811/005

EU/1/24/1811/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 April 2024

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-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

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 120 mg ta' dimethyl fumarate

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

Kapsula iebsa gastroreżistenti

14-il kapsula ibsin gastroreżistenti
14 x 1 kapsuli ibsin gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

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

EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dimethyl fumarate Accord 120 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TAL-PVC/PE/PVDC-ALU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli gastroreżistenti
dimethyl fumarate

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali.

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

Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl fumarate

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

Kull kapsula iebsa gastroreżistenti fiha 240 mg ta' dimethyl fumarate.

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

Kapsula iebsa gastroreżistenti

56 kapsula ibsin gastroreżistenti

168 kapsula ibsin gastroreżistenti

56 x 1 kapsuli ibsin gastroreżistenti

168 x 1 kapsuli ibsin gastroreżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

Ibla' l-kapsula shiha.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

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

EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dimethyl fumarate Accord 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TAL-PVC/PE/PVDC-ALU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli gastroreżistenti
dimethyl fumarate

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti
dimethyl 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 kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Dimethyl fumarate Accord u għalxiex jintuża

X'inhum Dimethyl fumarate Accord

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

Għalxiex jintuża Dimethyl fumarate Accord

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

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

Kif jaħdem Dimethyl fumarate Accord

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

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

Tihux Dimethyl fumarate Accord

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-medicina lil tfal taht l-10 snin minhabba li m'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar tfal f'dan il-grupp tal-età.

Medicini ohra u Dimethyl fumarate Accord

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

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

Dimethyl fumarate Accord ma' alkohol

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

Tqala u treddiġħ

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

Tqala

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

Treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Dimethyl fumarate Accord fih is-sodium

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

3. Kif għandek tieħu Dimethyl fumarate Accord

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

Doża tal-bidu: 120 mg darbtejn kuljum.

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

Doża regolari: 240 mg darbtejn kuljum.

Dimethyl fumarate Accord huwa għal użu orali.

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

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

Jekk tieħu Dimethyl fumarate Accord aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Dimethyl fumarate Accord

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

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

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

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

Reazzjonijiet allergiċi severi

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

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

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

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

→ **Għandek tieqaf tiehu Dimethyl fumarate Accord u ċċempel lil tabib immedjatement**

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10)

- wiċċek isir aħmar jew ġismek thossu shun, jaħraq, jaħraq ħafna jew bil-ħakk (*fwawar*)
- ippurgar artab (*dijarea*)
- thossok imdardar (*nawseja*)
- uġiġħ fl-istonku jew bughawwieġ jew fl-istonku

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

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

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10)

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

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

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

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

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

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

- infjammazzjoni tal-fwied u żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied (*ALT jew AST flimkien ma' 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 uġiġħ fil-ġilda, tipikament fuq naħa waħda tan-naħa ta' fuq tal-ġisem jew tal-wiċċ, u sintomi oħrajn, bħal deni u dgħufija fl-istadji bikrin tal-infezzjoni, segwiti minn tmewwit, ħakk jew irqajja' ħomor b'uġiġħ sever
- flissjoni (rinorrea)

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. 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 tahzen Dimethyl fumarate Accord

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-kartuna u fuq kull folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Dimethyl fumarate Accord

Is-sustanza attiva hi dimethyl fumarate.

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

Kontenut tal-kapsula (pilloli żgħar b'kisja enterika): Silificied microcrystalline cellulose, Talc, Croscarmellose sodium, Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate, Methacrylic acid - methyl methacrylate copolymer (1:1), Triethyl citrate, Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30 fil-mija.

Qoxra tal-kapsula: Titanium dioxide (E171), Brilliant blue FCF (E133), Iron oxide black (E172), Iron oxide yellow (E172).

Stampa tal-kapsula (linka sewda): Shellac (E904), Iron oxide black (E172), Potassium hydroxide (E525).

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

Dimethyl fumarate Accord 120 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli tal-ġelatina ibsin ta' daqs "0" (madwar 21.3 x 7.5 mm) b'kappa ħadra u korp abjad, stampati b'"HR1" b'linka sewda fuq il-korp tal-kapsula li fiha pilloli żgħar bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, tondi, bikonvessi, b'kisja enterika b'xejn fuq iż-żewġ naħat.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg kapsuli ibsin gastroreżistenti huma kapsuli tal-ġelatina ibsin ta' daqs "0" (madwar 21.3 x 7.5 mm) b'kappa u korp ħodor, stampati b'"HR2" b'linka sewda fuq il-korp tal-kapsula li fiha pilloli żgħar bojod għal bojod jagħtu fl-isfar, tondi, bikonvessi, b'kisja enterika b'xejn fuq iż-żewġ naħat.

Kapsuli ta' 120 mg:

14-il kapsula f'pakketti ta' folji tal-PVC/PE/PVDC-Alu.

14 x 1 kapsuli f'pakketti bil-folji ta' doża tal-unità perforati tal-PVC/PE/PVDC-Alu.

Kapsuli ta' 240 mg:

56 jew 168 kapsula f'pakketti ta' folji tal-PVC/PE/PVDC-Alu.

56 x 1 jew 168 x 1 kapsuli f'pakketti bil-folji ta' doża tal-unità perforati tal-PVC/PE/PVDC-Alu.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcellona,
Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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