KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
PHARON 240 mg gastrorezistan sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde: Her bir gastrorezistan sert kapsül 240 mg dimetil fumarat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Gastrorezistan sert kapsül
Kapak ve gövde rengi yeşil, gövde kısmı "DMF 240" baskılı, içerisinde beyaz veya beyazımsı minitabletler bulunan No: 00 sert jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
PHARON, relapsing-remitting multipl sklerozu (RRMS) olan yetişkin ve 13 yaş ve üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
PHARON tedavisi, multipl skleroz tedavisinde uzmanlaşmış bir doktorun denetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Başlangıç dozu, günde iki kez 120 mg'dır. Yedi gün sonra, günde iki kez 240 mg'lık önerilen idame doza çıkarılmalıdır (Bölüm 4.4'e bakınız).

Eğer hasta bir dozu kaçırırsa, çift doz alınmamalıdır. Hasta kaçırılan dozu ancak dozlar arasında 4 saat bıraktığında alabilir. Aksi takdirde, hasta bir sonraki planlanan doza kadar beklemelidir.

Dozun günde iki kez 120 mg'a geçici olarak azaltılması kızarma ve gastrointestinal advers reaksiyonların meydana gelmesini azaltabilir. Bir ay içinde, günde iki kez 240 mg'lık önerilen idame doza yeniden başlanmalıdır.

PHARON yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Kızarma veya gastrointestinal advers reaksiyonlar gelişen hastalarda, PHARON'un yiyeceklerle birlikte alınması tolere edilebilirliğini iyileştirebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5. ve 4.8).

Uygulama şekli:
PHARON oral yoldan kullanım içindir.
Kapsül bütün olarak yutulmalıdır. Minitabletlerin enterik kaplaması midede tahriş edici etkileri önlemekte olduğundan; kapsül veya içeriği ezilmemeli, bölünmemeli, çözülmemeli, emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Dimetil fumarat böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Klinik farmakoloji çalışmalarına dayalı olarak, hiçbir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Pozoloji yetişkinlerde ve 13 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalarda aynıdır. Şu anki mevcut veriler 4.4, 4.8, 5.1 (farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler) bölümlerinde sunulmaktadır.
10 ila 12 yaş arasındaki çocuklarda sınırlı veri mevcuttur.
10 yaşından küçük çocuklarda dimetil fumaratın güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Dimetil fumarat ile yapılan klinik çalışmalar 55 yaş ve üstündeki hastalarda sınırlıdır ve bu çalışmalar, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yeterli sayıda 65 yaş ve üzeri hasta içermemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Etkin maddenin etki şekline dayalı olarak, yaşlılarda doz ayarlaması gerektirecek hiçbir teorik neden yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
PHARON, etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bulunan kişilerde kontrendikedir.

PHARON, şüpheli veya doğrulanmış İlerleyici Multifokal Lökoensefalopati (PML) bulunan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Şiddetli ve uzamış lenfopeni varlığında dimetil fumarat kullanan hastalarda Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları meydana gelmektedir. PML'ye dair ilk belirti ve semptom görüldüğünde PHARON tedavisi hemen durdurulmalı ve uygun diagnostik değerlendirme yapılmalıdır (bkz. PML altbaşlığı).

Kan/Laboratuvar testleri
Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda yapılan klinik araştırmalarda, böbrek fonksiyon testlerinde değişiklikler görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Böbrek fonksiyonu (örn. kreatinin, kan üre azotu ve idrar tahlili) değerlendirmelerinin tedaviye başlamadan önce, tedavinin 3. ve 6. ayı sonunda, ardından her 6 ila 12 ayda bir ve klinik olarak gerekli görüldüğünde yapılması önerilir.

Karaciğer enzim artışı (≥3 Üst normal limit (ULN)) ve total bilirubin seviyelerinin yükselmesi (≥2 ULN) dahil ilaca bağlı karaciğer hasarı, dimetil fumarat tedavisinden kaynaklanabilmektedir. Başlangıç zamanı hemen, birkaç hafta veya daha uzun bir süre sonra olabilir. Tedavi sonrası, advers reaksiyonların çözümü gözlemlenmiştir. Klinik olarak belirtildiği gibi, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında serum aminotransferazları (örn. alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)) ve total bilirubin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

PHARON ile tedavi edilen hastalarda lenfopeni gelişebilir (bkz. Bölüm 4.8). PHARON ile tedaviye başlamadan önce lenfositler de dahil olmak üzere mevcut tam kan sayımı yapılmalıdır.

Lenfosit sayısının normal aralığın altında olduğu tespit edilirse, PHARON ile tedaviye başlamadan önce olası nedenlerin kapsamlı bir değerlendirmesi tamamlanmalıdır.
Dimetil fumarat önceden düşük lenfosit sayılarına sahip hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. PHARON şiddetli lenfopeni (lenfosit sayısı <0,5 x 10^9/L) olan hastalarda başlatılmamalıdır.

Tedaviye başladıktan sonra, her 3 ayda bir lenfosit dahil tam kan sayımı yapılmalıdır.
Lenfopeni olan hastalarda ilerleyici multifokal Lökoensefalopati (PML) riskinin artması nedeniyle aşağıdakiler için son derece dikkatli olunmalıdır:

* PHARON, 6 aydan fazla süren uzun süreli şiddetli lenfopeni (lenfosit sayısı <0,5 x 10^9/L) olan hastalarda kesilmelidir.
* 6 aydan daha uzun süre sürekli orta derecede azalan mutlak lenfosit sayısı ≥0,5 x 10^9/L ve <0,8 x 10^9/L arasında olan hastalarda, PHARON tedavisinin yararı/riski yeniden değerlendirilmelidir.
* Lenfosit sayısı, lokal laboratuvar referans aralığı tarafından tanımlanan normalin (LLN) alt sınırının altında olan hastalarda, mutlak lenfosit sayımlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir. Bireysel PML riskini daha da artırabilecek ek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (aşağıdaki PML ile ilgili alt bölüme bakınız).
Lenfosit sayıları iyileşme görülünceye kadar takip edilmelidir (Bölüm 5.1'e bakınız). İyileşme üzerine ve alternatif tedavi seçeneklerinin yokluğunda, tedavinin kesilmesinden sonra PHARON'un yeniden başlatılıp başlatılmayacağına ilişkin kararlar klinik yargıya dayanmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
PHARON ile tedaviye başlamadan önce, referans olarak bir başlangıç MRG (genellikle 3 ay içinde çektirilmiş) bulunmalıdır. İlave MRG taraması ihtiyacı, ulusal ve yerel önerilere göre değerlendirilmelidir. MRG görüntüleme, PML riskinin arttığı düşünülen hastalarda arttırılmış izlemin bir parçası olarak düşünülebilir. Klinik olarak PML'den şüphelenilmesi halinde, acilen tanı amaçlı MRG çekilmelidir.

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)
Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda PML bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). PML, ölümcül olabilen veya ciddi sakatlık ile sonuçlanabilen John-Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur.

Lenfopeni (LLN'nin altındaki lenfosit sayıları) durumunda dimetil fumarat ve fumarat içeren diğer tıbbi ürünler ile PML vakaları meydana gelmiştir. Uzun süreli orta ila şiddetli lenfopeni, dimetil fumarat ile PML riskini arttırmaktadır, ancak hafif lenfopeni olan hastalarda risk göz ardı edilemez.

Lenfopeni durumunda PML riskinin artmasına katkıda bulunabilecek ek faktörler şunlardır:
* PHARON tedavisinin süresi. Tedavi süresi ile kesin ilişki bilinmemekle birlikte, PML vakaları yaklaşık 1 ila 5 yıllık tedaviden sonra ortaya çıkmıştır.
* CD4+'da ve özellikle immünolojik savunma için önemli olan CD8+ T hücre sayılarında şiddetli düşüşler (bkz. Bölüm 4.8) ve
* önceki immünosupresif veya immünomodülatör tedavi (aşağıya bakınız).

Doktorlar, semptomların nörolojik disfonksiyonu gösterip göstermediğini ve eğer öyleyse, bu semptomların MS için tipik olup olmadığını veya olası bir PML'yi düşündürüp düşündürmediğini belirlemek için hastalarını değerlendirmelidir.

PML'i düşündüren ilk belirti ya da semptomda, PHARON uygulaması durdurulmalı ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodolojisi ile beyin omurilik sıvısında (BOS) JCV DNA'sının belirlenmesi de dahil olmak üzere uygun diagnostik değerlendirme yapılmalıdır. PML semptomları, MS nüksüne benzer olabilir. PML ile ilişkilendirilen tipik semptomlar; çeşitli, günden haftaya ilerleyen, vücudun bir tarafında ilerleyen zayıflık ya da kol ve bacaklarda hantallık, görme bozukluğu ve düşüncede, hafızada değişiklik ve konfüzyon ve kişilik değişikliklerine yol açan oryantasyon değişiklikleridir. Doktorlar, hastanın fark edemeyeceği PML'yi düşündüren semptomlara karşı özellikle dikkatli olmalıdır. Hastanın farkında olmadığı semptomları fark edebileceğinden, hastalara eşlerini veya bakıcılarını tedavileri hakkında bilgilendirmeleri de tavsiye edilmelidir.

PML sadece JCV enfeksiyonunun varlığında meydana gelebilir. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda serum anti-JCV antikor testinin doğruluğu üzerinde lenfopeninin etkisinin çalışılmadığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca, negatif bir anti-JCV antikor testinin (normal lenfosit sayısının varlığında) sonradan JCV enfeksiyonunun meydana gelme ihtimalini ortadan kaldırmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.
Bir hastada PML gelişirse, PHARON kalıcı olarak kesilmelidir.

<u>İmmünosupresif ya da immünomodülatör tedavilerden önce</u>
Hastalar, hastalığı modifiye eden diğer tedavilerden dimetil fumarata geçirildiğinde dimetil fumaratın etkililik ve güvenliliğini değerlendiren hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda PML'in gelişimine önceki immunosupresif tedavinin katkısı olasıdır.

PML vakaları, daha önce natalizumab ile tedavi edilen ve PML'nin belirlenmiş bir risk olduğu hastalarda ortaya çıkmıştır. Doktorlar, natalizumabın son kesilmesinden sonra ortaya çıkan PML vakalarının lenfopeniye sahip olmayabileceğini bilmelidir.

Ek olarak, dimetil fumarat ile doğrulanmış PML vakalarının çoğu, daha önce immünomodülatör tedavisi olan hastalarda ortaya çıkmıştır.

Hastalar, hastalığı modifiye eden diğer tedavilerden PHARON'a geçirildiğinde, MS'in yeniden aktive olma riskini azaltırken ek bir immün etkiden kaçınmak için diğer tedavinin etki mekanizması ve yarı ömrü değerlendirilmelidir.

Tam kan sayımı, PHARON'a başlamadan önce ve tedavi süresince düzenli olarak önerilmektedir (Kan/laboratuar testleri bölümüne bakınız).

<u>Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği</u>
Dimetil fumarat şiddetli böbrek veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Dolayısıyla, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

<u>Şiddetli aktif gastrointestinal hastalık</u>
Dimetil fumarat şiddetli aktif gastrointestinal hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır. Dolayısıyla, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kızarma

Klinik çalışmalarda, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %34'ünde kızarma meydana gelmiştir. Kızarma deneyimleyen hastaların çoğunda bu durum hafif veya orta şiddetlidir. Sağlıklı gönüllü çalışmalarından elde edilen veriler, dimetil fumarata bağlı kızarıklığın muhtemelen prostaglandin aracılı olduğunu göstermektedir. 75 mg enterik kaplı olmayan asetilsalisilik asit ile kısa süreli tedavi, tahammül edilemeyen kızarmadan etkilenen hastalarda yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.5). İki sağlıklı gönüllü çalışmasında, dozlama periyodu boyunca kızarma oluşumu ve şiddeti azalmıştır.

Klinik çalışmalarda, dimetil fumarat ile tedavi edilen toplam 2.560 hastanın 3'ü aşırı duyarlılık veya anafilaktoid reaksiyonlar olması muhtemel olan şiddetli kızarma semptomları deneyimlemiştir. Bu olaylar yaşamı tehdit edici değildir; ancak hospitalizasyona yol açmıştır. Hekimler ve hastalar şiddetli kızarma reaksiyonunun olması halinde bu ihtimale karşı dikkatli olmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.2, 4.5. ve 4.8).

Anafilaktik reaksiyonlar

Pazarlama sonrası deneyimde dimetil fumarat uygulamasını takiben anafilaksi / anafilaktoid reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Semptomlar dispne, hipoksi, hipotansiyon, anjiyoödem, döküntü veya kaşıntıyı içerebilmektedir. Dimetil fumarat kaynaklı anafilaksinin mekanizması bilinmemektedir. Reaksiyonlar genellikle ilk dozdan sonra meydana gelir, ancak tedavi sırasında herhangi bir zamanda da meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar ciddi ve hayatı tehdit edici olabilir. Eğer anafilaksi belirtileri veya semptomları varsa, hastalara PHARON'u kullanmayı bırakmaları ve hemen tıbbi yardım almaları konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Enfeksiyonlar

Faz III plasebo-kontrollü çalışmalarda, dimetil fumarat veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonların insidansı (%60'a %58) ve ciddi enfeksiyonların insidansı (%2'ye %2) sırasıyla benzerdir. Ancak PHARON immünomodülatör özellikleri nedeniyle (Bölüm 5.1'e bakınız), eğer hastada ciddi bir enfeksiyon gelişirse, PHARON tedavisinin askıya alınması düşünülmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce yararlar ve riskler yeniden değerlendirilmelidir. PHARON alan hastalar, enfeksiyon semptomlarını bir doktora bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Ciddi enfeksiyonları olan hastalar, enfeksiyon(lar) ortadan kalkana kadar PHARON tedavisine başlamamalıdır.
Lenfosit sayıları $<0,8x10^9$/L veya $<0,5x10^9$/L olan hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı artışı gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer tedaviye orta-ciddi uzamış lenfopeni varlığında devam edilirse, Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) dahil fırsatçı bir enfeksiyon riski göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.4 alt bölüm PML).

Herpes zoster enfeksiyonları

Dimetil fumarat ile herpes zoster vakaları meydana gelmiştir. Vakaların çoğu ciddi değildir, ancak disemine herpes zoster, herpes zoster oftalmikus, herpes zoster otikus, herpes zoster nörolojik enfeksiyonu, herpes zoster meningoensefalit ve herpes zoster meningomiyelit gibi ciddi vakalar bildirilmiştir. Bu vakalar tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. PHARON alan hastalar, özellikle eşzamanlı lenfositopeni rapor edildiğinde herpes zoster belirtileri ve semptomları yönünden izlenmelidir. Herpes zoster oluşursa, herpes zoster için uygun tedavi uygulanmalıdır. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon çözülene kadar PHARON tedavisinin durdurulması düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlama
Kızarma ve gastrointestinal advers reaksiyonların meydana gelmesini azaltmak için PHARON tedavisine kademeli olarak başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Fanconi sendromu
Diğer fumarik asit esterleri ile kombinasyon halinde dimetil fumarat içeren bir tıbbi ürün için Fanconi sendromu vakaları bildirilmiştir. Fanconi sendromunun erken teşhisi ve dimetil fumarat tedavisinin kesilmesi, sendrom genellikle geri dönüşümlü olduğu için böbrek yetmezliği ve osteomalazi başlangıcını önlemek için önemlidir. En önemli belirtiler şunlardır: proteinüri, glukozüri (normal kan şekeri düzeyleriyle), hiperaminoasidüri ve fosfatüri (muhtemelen hipofosfatemi ile eşzamanlı). Poliüri, polidipsi ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi semptomlarda ilerleme olabilmektedir. Nadiren lokalize olmayan kemik ağrısı olan hipofosfatemik osteomalazi, serumda yüksek alkalin fosfataz ve stres kırıkları oluşabilmektedir. Önemli olarak, Fanconi sendromu yüksek kreatinin seviyeleri veya düşük glomerüler filtrasyon hızı olmadan ortaya çıkabilmektedir. Belirsiz semptomlar olması durumunda Fanconi sendromu düşünülmeli ve uygun incelemeler yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik hastalarda güvenlilik profili yetişkinlere kıyasla niteliksel olarak benzerdir ve bu nedenle uyarılar ve önlemler pediyatrik hastalar için de geçerlidir. Güvenlik profilindeki nicel farklılıklar için Bölüm 4.8'e bakınız.

Pediyatrik popülasyonda PHARON'un uzun vadeli güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Dimetil fumarat antineoplastik veya immünosüpresif tedavi kombinasyonları ile çalışılmamıştır ve dolayısıyla, eşzamanlı uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Multipl skleroz klinik çalışmalarında, kısa süreli intravenöz kortikosteroidler ile nükslerin eşzamanlı tedavisi klinik açıdan anlamlı bir enfeksiyon artışı ile ilişkilendirilmemiştir.

Ulusal aşılama programlarına göre inaktif aşıların PHARON tedavisi sırasında eş zamanlı uygulanması düşünülebilir. Relapsing remitting multipl sklerozu olan toplam 71 hastayı kapsayan bir klinik çalışmada, en az altı aydır (n=38) günde iki kere dimetil fumarat 240 mg ya da en az üç aydır (n=33) pegile olmayan interferon alan hastalarda, tetanoz toksoid (recall antijen) ve konjuge meningokokal C polisakkarit aşısına (neoantigen) benzer bir bağışıklık tepkisi kurulurken (aşılama titresinden sonraya kadar ≥2 kat artışı olarak tanımlanır) , konjuge edilmemiş 23 valanslı pnömokokal polisakarit aşısının (T hücresinden bağımsız antijen) farklı serotiplerine karşı bağışıklık tepkisi her iki tedavi grubunda da değişmiştir. Her iki tedavi grubunda çok az hastada, üç aşıya karşı antikor titresinde en az 4 kat ve daha fazla artış olarak tanımlanan pozitif bir immün yanıt elde edilmiştir. Tetanoz toksoidine ve pnömokok serotip 3 polisakkarite karşı yanıtta küçük sayısal farklar pegile interferon lehine not edilmiştir.

Dimetil fumarat alan hastalarda canlı atenüe aşıların etkililiği ve güvenliliği hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Canlı aşılar artmış bir klinik enfeksiyon riski taşıyabilir ve istisnai durumlarda, bireyin aşılanmamasının oluşturacağı risk bu potansiyel riske göre ağır basmadıkça, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalara verilmemelidir.

PHARON tedavisi sırasında, diğer fumarik asit türevlerinin (topikal veya sistemik) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

İnsanlarda, dimetil fumarat sistemik dolaşıma ulaşmadan önce esterazlar tarafından büyük ölçüde metabolize edilmektedir. Sonraki metabolizma, sitokrom P450 (CYP) sistemine dahil olmadan trikarboksilik asit siklusu üzerinden meydana gelmektedir. Potansiyel ilaç etkileşim riskleri, *in vitro* CYP-inhibisyon ve indüksiyon çalışmaları, bir p-glikoprotein çalışması ya da dimetil fumarat ve monometil fumaratın (dimetil fumaratın primer bir metaboliti) proteine bağlanma çalışmalarından belirlenmemiştir.

Multipl sklerozu olan hastalarda yaygın olarak kullanılan tıbbi ürünler, intramüsküler interferon beta-1a ve glatiramer asetat, dimetil fumarat ile potansiyel etkileşimler için klinik olarak test edilmiştir ve dimetil fumaratın farmakokinetik profilini değiştirmemiştir.

Sağlıklı gönüllü çalışmalarından elde edilen veriler, dimetil fumarata bağlı kızarmanın muhtemelen prostaglandin aracılı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan iki çalışmada, dimetil fumarattan 30 dakika önce, sırası ile 4 gün ve 4 hafta boyunca dozlanan 325 mg (veya eşdeğeri) enterik kaplı olmayan asetilsalisilik asitin uygulanması, dimetil fumaratın farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Asetilsalisilik asit tedavisi ile ilişkili potansiyel riskler, Relapsing Remitting MS hastalarında dimetil fumarat ile eşzamanlı uygulama yapılmadan önce düşünülmelidir. Asetilsalisilik asitin uzun süreli (>4 hafta) sürekli kullanımı araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Nefrotoksik tıbbi ürünler (örn. aminoglikozidler, diüretikler, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar veya lityum), PHARON alan hastalarda renal advers reaksiyon (örn. proteinüri bkz. Bölüm 4.8) potansiyelini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Kan/Laboratuvar testleri).

Orta miktarda alkol tüketimi dimetil fumarata maruziyeti değiştirmemiştir ve advers reaksiyonlarda bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Alkol gastrointestinal advers reaksiyonların sıklığını arttırabileceği için, PHARON'u aldıktan sonra bir saat içinde yüksek miktarlarda sert alkollü içkilerin (alkol hacmi %30'un üzerinde olan) tüketilmesinden kaçınılmalıdır.

İn vitro CYP indüksiyon çalışmaları, dimetil fumarat ve oral kontraseptifler arasında bir etkileşim göstermemiştir. Dimetil fumarat ile kombine oral bir kontraseptifin (norgestimate ve etinil estradiol) birlikte uygulandığı *in vivo* bir çalışmada, oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Diğer progestojenleri içeren oral kontraseptiflerle herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır ancak bunların maruziyetinde dimetil fumaratın etkisi beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Dimetil fumaratın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
PHARON gebelik sırasında ve uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Dimetil fumaratın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

PHARON gebelikte yalnızca gerekli olduğunda ve beklenen yararın fetüse olan potansiyel zarardan daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

PHARON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Dimetil fumaratın veya metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yeni doğanlar/infantlar için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PHARON tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PHARON tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Dimetil fumaratın insanlarda fertilite üzerine etkilerine dair hiçbir veri bulunmamaktadır. Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen veriler, dimetil fumaratın fertiliteyi azaltma riskinin olduğunu düşündürmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Dimetil fumaratın araç ve makine kullanma yetisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. PHARON'un araç ve makine kullanma yetisi üzerine hiçbir çalışma yürütülmemiştir ancak klinik çalışmalarda bu yetiye potansiyel etkisi olan dimetil fumarat ile ilişkili hiçbir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda en yaygın advers reaksiyonlar (insidans ≥%10); kızarma ve gastrointestinal rahatsızlıklardır (ishal, bulantı, karın ağrısı, üst karın ağrısı). Kızarma ve gastrointestinal rahatsızlıklar, tedavinin erken dönemlerinde başlama eğilimi gösterir (en çok ilk bir ay içinde). Kızarma ve gastrointestinal rahatsızlıklar yaşayan hastalarda, bu olaylar PHARON tedavisi boyunca aralıklarla meydana gelmeye devam edebilir. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesine (insidans > %1) yol açan en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar kızarma (%3) ve gastrointestinal olaylardır (%4).

Plasebo-kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda, toplam 2513 hasta dimetil fumaratı 12 yıla kadar olan süreler boyunca kullanmıştır ve toplam maruziyet 11.318 kişi yılına eşdeğer olmuştur. Toplam 1.169 hasta dimetil fumarat ile en az 5 yıl ve 426 hasta en az 10 yıl tedavi görmüştür. Kontrolsüz klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, plasebo-kontrollü klinik çalışmalardaki deneyimler ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik çalışmalardan kaynaklanan advers reaksiyonlar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik ve spontan raporlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar, MedDRA Sistem Organ Sınıfı altında MedDRA tercih edilen terimlere göre belirtilmiştir. Advers reaksiyonların insidansı aşağıdaki kategorilere göre ifade edilmektedir:

- Çok yaygın (≥1/10)
- Yaygın (≥1/100 ila <1/10)
- Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)
- Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)
- Çok seyrek (<1/10.000)
- Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Advers reaksiyon**	**Görülme sıklığı kategorisi**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Gastroenterit	Yaygın
	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	Bilinmiyor
	Herpes zoster	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfopeni	Yaygın
	Lökopeni	Yaygın
	Trombositopeni	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan
	Anafilaksi	Bilinmiyor
	Dispne	Bilinmiyor
	Hipoksi	Bilinmiyor
	Hipotansiyon	Bilinmiyor
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Yanma hissi	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Çok yaygın
	Ateş basması	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Rinore	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın
	Bulantı	Çok yaygın
	Üst karın ağrısı	Çok yaygın
	Karın ağrısı	Çok yaygın
	Kusma	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın
	Gastrit	Yaygın
	Gastrointestinal bozukluk	Yaygın
Hepato-bilier hastalıklar	Artmış aspartat aminotransferaz	Yaygın
	Artmış alanin aminotransferaz	Yaygın
	İlacın indüklediği karaciğer hasarı	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Yaygın

	Döküntü	Yaygın
	Eritem	Yaygın
	Alopesi	Yaygın
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Proteinüri	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Sıcaklık hissi	Yaygın
Laboratuvar bulguları	İdrarda ölçülen ketonlar	Çok yaygın
	İdrarda mevcut Albumin	Yaygın
	Beyaz küre sayısında düşüş	Yaygın

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Kızarma

Plasebo-kontrollü çalışmalarda, dimetil fumarat tedavisi alan hastalarda plaseboya kıyasla kızarmanın (%34'e karşı %4) ve ateş basmasının (%7'ye karşı %2) insidansı artmıştır. Kızarma, çoğunlukla kızarma veya ateş basması olarak tanımlanır; ancak başka olayları da içerebilir (örn. sıcaklık, kızarma, kaşıntı ve yanma hissi). Kızarma olayı tedavinin erken dönemlerinde başlama eğilimi gösterir (en çok ilk bir ay içinde) ve kızarma deneyimleyen hastalarda, bu durum dimetil fumarat tedavisi boyunca aralıklarla meydana gelmeye devam edebilir. Kızarma yaşayan hastaların çoğunluğu kızarma olayını hafif veya orta şiddette yaşamıştır. Genel olarak, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %3'ü kızarma nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır. Yaygın eritem, döküntü ve/veya kaşıntı ile karakterize olan ciddi kızarma insidansı, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2, 4.4. ve 4.5).

Gastrointestinal

Gastrointestinal olayların insidansı, (örn. ishal [%14'e karşı %10], bulantı [%12'ye karşı %9], üst karın ağrısı [%10'a karşı %6], karın ağrısı [%9'a karşı %4], kusma [%8'e karşı %5] ve dispepsi [%5'e karşı %3]) sırasıyla plaseboya kıyasla dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda artmıştır. Gastrointestinal olaylar tedavinin erken dönemlerinde başlama eğilimi gösterir (en çok ilk bir ay içinde) ve gastrointestinal olayları deneyimleyen hastalarda bu olaylar dimetil fumarat tedavisi boyunca aralıklarla meydana gelmeye devam edebilir. Gastrointestinal olayları deneyimleyen hastaların çoğunluğunda bunlar genellikle hafif veya orta şiddettedir. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %4'ü, gastrointestinal olaylara bağlı olarak tedaviyi sonlandırmıştır. Gastroenterit ve gastrit de dahil olmak üzere, ciddi gastrointestinal olayların insidansı dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %1'inde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer fonksiyonları

Plasebo-kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, yükselmeler gözlenen hastaların çoğunda, hepatik transaminazlar üst normal limitinin (ULN) 3 katından daha az olarak saptanmıştır. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda, hepatik transaminaz yükselmelerinin plaseboya göre artmış insidansı, en çok tedavinin ilk 6 ayında gözlenmiştir. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferazın üst normal limitin 3 katından fazla yükselmesi, sırasıyla plasebo ile tedavi edilen hastaların %5 ve %2'sinde ve dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %6 ve %2'sinde görülmüştür. Yükselen karaciğer transaminazlarına bağlı olarak ilacın kesilmesi %1'den düşüktür ve dimetil fumarat veya plasebo ile tedavi gören hastalarda benzerdir. Plasebo kontrollü çalışmalarda transaminazlarda ULN'nin > 3 katı yükselmeler ile birlikte total bilirubinde ULN'nin > 2 katı yükselmeler gözlenmemiştir.

Karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları (toplam bilirubinin üst normal limitin (ULN) >2 katı kadar yükselme ile eş zamanlı, üst normal limitin (ULN) ≥3 katı transaminaz yükselmesi), pazarlama sonrası deneyimde dimetil fumarat uygulamasını takiben bildirilmiştir ve tedavisinin kesilmesi ile çözümlenmiştir.

Lenfopeni

Plasebo-kontrollü çalışmalarda, çoğu hasta (>%98) tedaviye başlamadan önce normal lenfosit değerlerine sahiptir. Dimetil fumarat ile tedavi edildiğinde ortalama lenfosit sayıları sonradan meydana gelen bir plato düzeyi ile ilk bir yıl azalmıştır. Ortalama olarak, lenfosit sayıları, başlangıç değerinin yaklaşık %30'u azalmıştır. Ortalama ve medyan lenfosit sayıları normal sınırlar dahilinde kalmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastaların <%1'inde ve dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %6'sında, lenfosit sayısı $0,5x10^9$/l'den daha az gözlenmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde $0,2x10^9$/L'den daha az lenfosit sayısı gözlenmezken, dimetil fumarat ile tedavi edilen 1 hastada gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda (hem kontrollü hem de kontrolsüz), dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %41'inde lenfopeni mevcuttur (bu çalışmalarda <$0,91x10^9$/L olarak tanımlanmıştır). Hastaların %28'inde hafif lenfopeni (≥$0,8x10^9$/L ila <$0,91\ x10^9$/L arasında) gözlenmiştir; hastaların %11'inde en az altı ay süren orta lenfopeni (≥$0,5x10^9$/L ila <$0,8x10^9$/L arasında); hastaların %2'sinde en az 6 ay süren şiddetli lenfopeni (<$0,5x10^9$/L) gözlenmiştir. Şiddetli lenfopenisi olan grupta, sürekli tedavi ile lenfosit sayımlarının çoğu <0,5 x 10^9/L olarak kalmıştır.

Ek olarak, kontrolsüz, ileriye dönük, pazarlama sonrası bir çalışmada, dimetil fumarat ile tedavinin 48. haftasında (n=185) CD4+ T hücreleri, hastaların %6'sı veya %37'sine kadar orta derecede (≥$0,2x10^9$/L'den <$0,4x10^9$/L'ye kadar sayılan) veya ciddi (<$0,2x10^9$/L) derecede azalırken, sırasıyla, CD8 + T hücreleri <$0,2x10^9$/L sayımlarında hastaların %59'una kadar ve <$0,1x10^9$ sayımlarda hastaların %25'ine kadar daha sıklıkla azalmıştır.

Kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda, lenfosit sayısı normalin alt sınırının (LLN) altındayken dimetil fumarat tedavisini bırakan hastalar, lenfosit sayısının LLN'ye geri dönüşü açısından izlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

PML ve fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyonlar

Dimetil fumarat ile ilerleyici multifokal Lökoensefalopatiye (PML) neden olan John Cunningham virüsü (JCV) ile enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). PML ölümcül olabilir veya ciddi sakatlığa neden olabilir. Klinik çalışmalardan birinde, dimetil fumarat alan bir hasta, ölümcül bir sonuçla uzun süreli şiddetli lenfopeni (lenfosit sayısı ağırlıklı olarak <$0,5x10^9$/l 3,5 yıl) durumunda PML geliştirmiştir. Pazarlama sonrası, PML orta ve hafif lenfopeni varlığında da meydana gelmiştir (yerel laboratuvar referans aralığı tarafından tanımlandığı gibi>$0,5x10^9$/L ila <LLN).

PML tanısı sırasında T hücre alt kümelerinin belirlenmesi ile birkaç PML vakasında, CD8 + T hücre sayımlarının <$0,1x10^9$/L'ye düştüğü, CD4+ T hücre sayımlarındaki azalmaların değişken olduğu (<0,05 ila $0,5x10^9$/L arasında değişen) ve lenfopeninin genel şiddeti ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (<$0,5x10^9$/L ila <LLN). Sonuç olarak, bu hastalarda CD4+/CD8+ oranı artmıştır.

Uzun süreli orta ila şiddetli lenfopeni, PHARON ile PML riskini arttırmaktadır, ancak hafif lenfopeni olan hastalarda PML de ortaya çıkmıştır. Ayrıca, pazarlama sonrasında PML vakaların büyük çoğunluğu >50 yaş hastalarda meydana gelmiştir.

Dimetil fumarat kullanımı ile herpes zoster enfeksiyonları bildirilmiştir. 1.736 MS hastasının dimetil fumarat ile tedavi edildiği devam eden uzun süreli bir uzatma çalışmasında, yaklaşık %5'inde, çoğunluğu hafif ila orta şiddette olan bir veya daha fazla herpes zoster olayı yaşanmıştır. Ciddi herpes zoster enfeksiyonu yaşayanlar da dahil olmak üzere çoğu denekte lenfosit sayımı normalin alt sınırının üzerinde olmuştur. LLN'nin altında eşzamanlı lenfosit sayısı olan deneklerin çoğunda, lenfopeni orta veya şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Pazarlama sonrası ortamda, herpes zoster enfeksiyonu vakalarının çoğu ciddi değildir ve tedavi ile çözülmüştür. Pazarlama sonrası düzenlemelerde herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda mutlak lenfosit sayısı ALC hakkında sınırlı veri mevcuttur. Bununla birlikte, rapor edildiğinde, çoğu hastada orta ($<0,8\times10^9$/L ila $0,5\times10^9$/L) veya ciddi ($<0,5\times10^9$/L ila $0,2\times10^9$/L) lenfopeni görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuvar anomalileri
Plasebo-kontrollü çalışmalarda, üriner keton ölçümü (1+ veya daha yüksek) plaseboya (%10) kıyasla dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda (%45) daha yüksektir. Klinik çalışmalarda hiçbir istenmeyen klinik sonuç gözlenmemiştir.

Plaseboya kıyasla dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri azalmıştır (2 yılda başlangıca göre medyan yüzde azalma; sırasıyla %25 ve %15) ve plaseboya kıyasla dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda paratiroid hormon (PTH) düzeyleri artmıştır (2 yılda başlangıca göre medyan yüzde artış; sırasıyla %29 ve %15). Her iki parametre için ortalama değerler normal aralık dahilinde kalmıştır.

Tedavinin ilk 2 ayında ortalama eozinofil sayılarında geçici bir artış görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon
10 ila 18 yaş arası RRMS'li pediyatrik hastalarda (7 gün boyunca günde iki kez 120 mg, ardından tedavinin geri kalanı için günde iki kez 240 mg) 96 haftalık açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada; çalışma popülasyonu, n= 78), pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, daha önce yetişkin hastalarda gözlenene benzer görünmüştür.

Pediyatrik klinik deney tasarımı, yetişkin plasebo kontrollü klinik deneylerden farklı idi. Bu nedenle, klinik araştırma tasarımının, pediyatrik ve yetişkin popülasyonları arasındaki advers reaksiyonlardaki sayısal farklılıklara katkısı göz ardı edilemez.

Pediyatrik popülasyonda aşağıdaki yan etkiler yetişkin popülasyona göre daha sık (>%10) rapor edilmiştir:
- Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %28'inde, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların ise %36'sında baş ağrısı bildirilmiştir.
- Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %74'ünde, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastalarda ise %31'inde gastrointestinal bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar arasında karın ağrısı ve kusma dimetil fumarat ile en sık bildirilenler olmuştur.
- Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %32'sinde, interferon beta-1a ile tedavi edilen hastaların ise %11'inde solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar arasında orofaringeal ağrı ve öksürük dimetil fumarat ile en sık bildirilenler olmuştur.

- Dismenore, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların %17'sinde ve interferon beta 1a ile tedavi edilen hastaların %7'sinde rapor edilmiştir.

13 ila 17 yaşları arasındaki RRMS'li pediyatrik hastalarda (7 gün boyunca günde iki kez 120 mg, ardından tedavinin geri kalanı için günde iki kez 240 mg; güvenlik popülasyonu, n=22) yapılan 24 haftalık küçük, açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmada, 96 haftalık bir uzatma çalışmasının ardından (günde iki kez 240 mg; güvenlik popülasyonu n=20), güvenlik profili yetişkin hastalarda gözlenene benzer görünmüştür.

10 ila 12 yaş arasındaki çocuklarda sınırlı veri mevcuttur. Dimetil fumarat'ın 10 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Dimetil fumarat ile doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda tanımlanan semptomlar, dimetil fumaratın bilinen advers reaksiyon profili ile uyumludur. Dimetil fumaratın eliminasyonunu arttırmak için bilinen terapötik bir müdahale yoktur ve bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, klinik olarak belirtildiği gibi semptomatik destekleyici tedaviye başlanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer İmmünosüspresanlar
ATC kodu: L04AX07

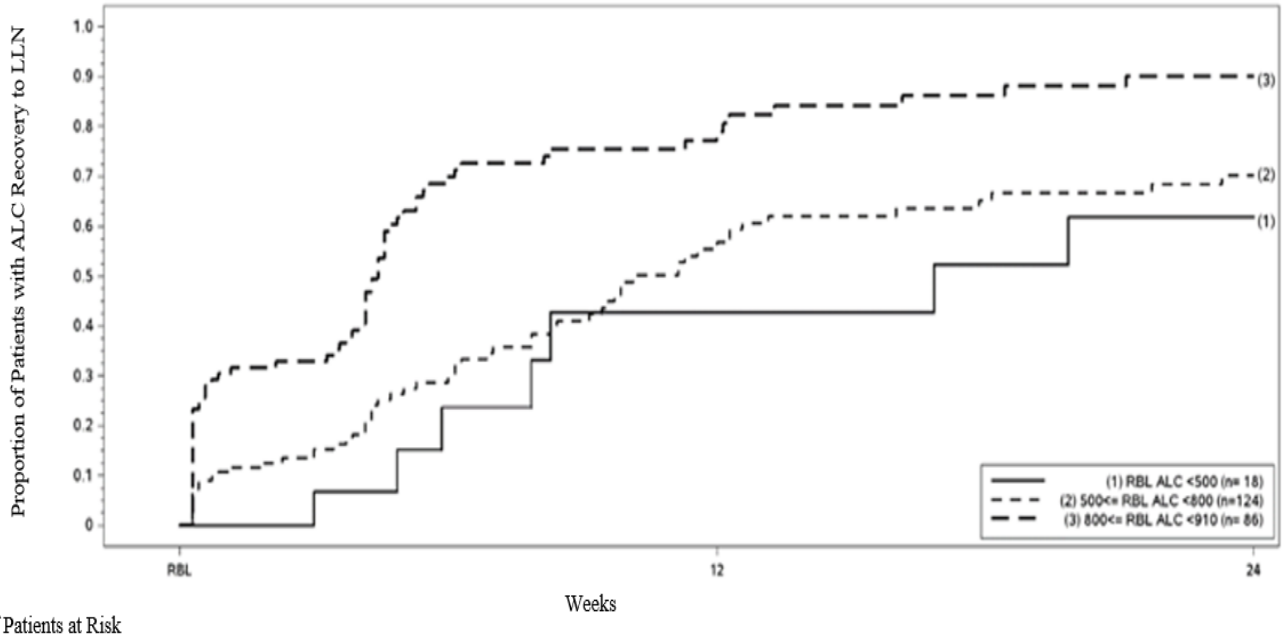
Etki mekanizması
Multipl sklerozda, dimetil fumarat tarafından sergilenen terapötik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik öncesi çalışmalar, dimetil fumaratın farmakodinamik yanıtlarının esas olarak Nükleer faktör (eritroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) transkripsiyon yolağının aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Dimetil fumaratın, hastalarda Nrf2-bağımlı antioksidan genlerini regüle ettiği gösterilmiştir (örn. NAD(P)H dehidrojenaz, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamik etkiler
İmmün sistem üzerine etkiler
Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda, dimetil fumarat anti-inflamatuar ve immünomodülator özellikler göstermiştir. Dimetil fumarat ve dimetil fumaratın primer metaboliti monometil fumarat, klinik öncesi modellerde inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak immün hücre aktivasyonunu ve sonrasında meydana gelen pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmıştır. Psöriyazisi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, dimetil fumarat pro-inflamatuar sitokin profillerinin (T_H1, T_H17) down-regülasyonu ile lenfosit fenotiplerini etkilemiş ve anti-inflamatuvar üretimine (T_H2) eğilim göstermiştir. Dimetil fumarat, multiple inflamatuar ve nöroinflamatuvar hasar modelinde terapötik aktivite göstermiştir. MS hastalarda faz 3 çalışmalarda, (DEFINE, CONFIRM ve ENDORSE), dimetil fumarat ile tedavi, ortalama

lenfosit sayımlarından sonra ortalama bir plato göstermiştir; bu, ilk yıl boyunca başlangıç değerlerinin yaklaşık %30'u kadar azalmış ve ardından bir plato izlemiştir. Bu çalışmalarda, lenfosit sayıları normalin alt sınırının (LLN, 910 hücre/mm^3) altındayken dimetil fumarat tedavisini bırakan hastalar, lenfosit sayılarının LLN'ye geri kazanılması için izlenmiştir.

Şekil 1, uzamış şiddetli lenfopeni olmaksızın Kaplan-Meier yöntemine dayalı olarak LLN'ye ulaştığı tahmin edilen hastaların oranını göstermektedir. İyileşme başlangıç çizgisi (RBL), dimetil fumaratın kesilmesinden önceki tedavideki son ALC olarak tanımlandı. RBL'de hafif, orta veya şiddetli lenfopenisi olan 12. Hafta ve 24. Haftada LLN'ye (ALC ≥ 0.9 x 10^9/L) iyileşen hastaların tahmini oranı, %95 noktasal güven aralıklarıyla Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te sunulmaktadır. Hayatta kalma fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmin edicisinin standart hatası Greenwood formülü kullanılarak hesaplanır.

Şekil 1: Kaplan-Meier Metodu; İyileşme Başlangıç Noktasından (RBL) ≥ 910 hücre/mm^3 LLN'ye İyileşen Hastaların Oranı



Number of Patients at Risk

RBL: ALC < 500 cells/mm^3	18	6	4
RBL: ALC ≤ 500 to <800 cells/mm^3	124	33	17
RBL: ALC ≤ 800 to <910 cells/mm^3	86	12	4

Tablo 1: Kaplan-Meier Yöntemi; Uzamış şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç, LLN'ye ulaştığı tahmin edilen hastaların oranı, iyileşme başlangıcında (RBL) hafif lenfopeni

Risk altındaki hafif lenfopenisi olan hasta sayısı[a]	**Taban Çizgisi N=86**	**Hafta 12 N=12**	**Hafta 24 N=4**
LLN'ye ulaşan oran (%95 GA)		0,81 (0,71, 0,89)	0,9 (0,81, 0,96)

[a] Uzun süreli şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç olmak üzere, RBL'de ALC <910 ve ≥800 hücre/mm^3 olan hastalar.

Tablo 2: Kaplan-Meier Yöntemi; Uzamış şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç, LLN'ye ulaştığı tahmin edilen hastaların oranı, iyileşme başlangıcında (RBL) orta derecede lenfopeni

Risk altındaki orta derecede lenfopenisi olan hasta sayısı[a]	**Taban Çizgisi N=124**	**Hafta 12 N=33**	**Hafta 24 N=17**
LLN'ye ulaşan oran (%95 GA)		0,57 (0,46, 0,67)	0,7 (0,6, 0,8)

[a] Uzun süreli şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç, RBL'de ALC <800 ve ≥500 hücre/mm^3 olan hastalar.

Tablo 3: Kaplan-Meier Yöntemi; Uzamış şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç, LLN'ye ulaştığı tahmin edilen hastaların oranı, iyileşme başlangıcında (RBL) şiddetli lenfopeni

Risk altındaki ciddi derecede lenfopenisi olan hasta sayısı[a]	**Taban Çizgisi N=18**	**Hafta 12 N=6**	**Hafta 24 N=4**
LLN'ye ulaşan oran (%95 GA)		0,43 (0,2, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

[a] Uzun süreli şiddetli lenfopenisi olan hastalar hariç, RBL'de ALC <500 hücre/mm^3 olan hastalar.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Relapsing-remitting multipl sklerozlu (RRMS) hastalar ile iki adet, 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar [1.234 hasta ile (DEFINE) ve 1.417 hasta ile (CONFIRM)] yapılmıştır. MS'in ilerleyici formları olan hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Etkililik (bkz. aşağıdaki tablo) ve güvenlilik, randomizasyondan önceki bir yıllık süreçte en az 1 nüks yaşayan hastalarda veya randomizasyondan önce altı haftada en az bir gadolinyum-tutan (Gd+) lezyon geliştirerek bir beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) yapılan hastaları kapsayan 0'dan 5'e değişen Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) skorlu hastalarda kanıtlanmıştır. CONFIRM, glatiramer asetatın referans karşılaştırıcısı olarak değerlendirici bir kör (örn. tedavi çalışmasının sonuçlarını değerlendiren çalışma hekimi/araştırmacı körleştirilmiştir) içermiştir.

DEFINE'da, hastalar aşağıdaki medyan başlangıç özelliklerine sahipti: yaş 39, hastalık süresi 7 yıl, EDSS skoru 2. ~~Buna~~ ek olarak, hastaların %16'sının EDSS puanı >3,5 ve %28'i önceki yıl en az 2 nüks yaşamış ve %42'si halihazırda onaylanmış başka MS tedavileri almıştı. MRG kohortunda, çalışmaya giren hastaların %36'sında başlangıçta (Gd+ lezyonları mevcuttur ortalama Gd+ lezyon sayısı 1,4).

CONFIRM'de, hastalar şu özellikleri sergilemiştir: yaş 37, hastalık süresi 6 yıl, EDSS skoru 2,5. Buna ek olarak, hastaların %17'si EDSS skoru >3,5'dir ve %32'si önceki yıl en az 2 nüks geçirmiş ve %30'u önceden başka onaylı MS tedavileri almıştır. MRG kohortunda, çalışmaya giren hastaların %45'inde başlangıçta Gd+ lezyonları mevcuttur (ortalama Gd+ lezyon sayısı 2,4).

Plaseboyla karşılaştırıldığında, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda şu değerlerde klinik açıdan anlamlı ve istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlenmiştir: DEFINE'da primer sonlanım noktası, 2 yılda nüks yapan hasta oranı ve Çalışma 2'de primer sonlanım noktası, 2 yılda yıllık nüks oranı (ARR).

CONFIRM'de; glatiramer asetat ve plasebo için ARR, onaylanmış kısa ürün bilgisi ve kullanma talimatına uygun olarak %29'luk bir azalmaya karşılık gelecek şekilde, sırasıyla 0,286 ve 0,401 olarak belirlenmiştir.

	DEFINE		CONFIRM		
	Plasebo	**Dimetil fumarat günde iki kez 240 mg**	**Plasebo**	**Dimetil fumarat günde iki kez 240 mg**	**Glatiramer asetat**
Klinik Sonlanım Noktaları[a]					
Hasta sayısı	408	410	363	359	350
Yıllık nüks oranı	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
İnsidans yoğunluk oranı (%95 GA)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Nüks oranı	0,461	0,27***	0,41	0,291 **	0,321 **
Risk oranı (%95 GA)		0,51 (0,4, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
12 haftalık doğrulanmış engellilik progresyon oranı	0,271	0,164 **	0,169	0,128[#]	0,156[#]
Risk oranı (%95 GA)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
24 haftalık doğrulanmış engellilik progresyon oranı	0,169	0,128[#]	0,125	0,078[#]	0,108[#]
Risk oranı (%95 GA)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRG Sonlanım Noktaları[b]					
Hasta sayısı	165	152	144	147	161
2 yılda yeni gelişen veya gelişmekte olan T2 lezyonlarının ortalama (medyan) sayısı	16,5 (7)	3,2 (1)***	19,9 (11)	5,7 (2)***	9,6 (3)***
Ortalama lezyon oranı (%95 GA)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
2 yılda Gd lezyonların ortalama (medyan) sayısı	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0)	0,5 (0)***	0,7 (0)**
Risk oranı (%95 GA)		0,1 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
2 yılda yeni T1 hipointens lezyonlarının ortalama (medyan) sayısı	5,7 (2)	2 (1)***	8,1 (4)	3,8 (1)***	4,5 (2)**
Lezyon ortalama oranı (%95 GA)		0,28 (0,2, 0,39)		0,43 (0,3, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

[a] Klinik sonlanım noktalarının bütün analizleri tedaviye gönüllü hastalarda yapılmıştır; [b]MRG analizlerinde MRG kohortu kullanılmıştır

* P-değeri<0,05; **P-değeri<0,01; ***P-değeri<0,0001; [#]istatistiksel açıdan anlamlı değil

Kontrolsüz 8 yıllık bir uzatma çalışmasına (ENDORSE), pivot çalışmalardan (DEFINE ve CONFIRM) 1.736 uygun RRMS hastasını kaydetmiştir. Çalışmanın birincil amacı, RRMS'li hastalarda dimetil fumaratın uzun vadeli güvenliğini değerlendirmekti. 1.736 hastanın yaklaşık yarısı (909, %52) 6 yıl veya daha uzun süre tedavi görmüştür. 3 çalışmanın tamamında 501 hasta sürekli olarak günde iki kez 240 mg dimetil fumarat ile tedavi edildi ve daha önce DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında plasebo ile tedavi edilen 249 hasta, ENDORSE

çalışmasında günde iki kez 240 mg tedavi aldı. Sürekli olarak günde iki kez tedavi alan hastalar 12 yıla kadar tedavi edildi.

ENDORSE çalışması sırasında, günde iki kez 240 mg dimetil fumarat ile tedavi edilen tüm hastaların yarısından fazlasında nüks olmadı. 3 çalışmanın tamamında sürekli olarak günde iki kez tedavi edilen hastalar için, ayarlanmış ARR, DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında 0,187 (95% GA: 0,156, 0,224) ve ENDORSE çalışmasında 0,141 (95% GA: 0,119, 0,167)'dir. Daha önce plasebo ile tedavi edilen hastalar için, DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında 0,330 olan düzeltilmiş ARR (95% GA: 0,266, 0,408), ENDORSE çalışmasında 0,149 (95% GA: 0,116, 0,19)'a düşmüştür.

ENDORSE çalışmasında, hastaların çoğu (> %75) sakatlığın ilerlemesini doğrulamamıştır (6 aylık kalıcı sakatlık ilerlemesi olarak ölçülmüştür). Üç çalışmadan elde edilen havuzlanmış sonuçlar, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastaların, ENDORSE genelinde ortalama EDSS puanlarında hafif bir artış ile tutarlı ve düşük doğrulanmış engellilik ilerleme oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. MRG değerlendirmeleri (6 yıla kadar, daha önce DEFINE ve CONFIRM çalışmalarının MRG kohortuna dahil edilmiş 752 hasta dahil olmak üzere) hastaların çoğunluğunda (yaklaşık %90) Gd'yi artıran lezyonları olmadığını göstermiştir. 6 yıl boyunca, yeni veya yeni genişleyen T2 ve yeni T1 lezyonlarının yıllık düzeltilmiş ortalama sayısı düşük kalmıştır.

Yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastalarda etkililik

- 3 aylık uzamış engellilik progresyonuna kadar geçen zamana etkisi net bir şekilde belirlenmemişken, yüksek hastalık aktivitesine sahip bir hasta alt grubunda nüksler üzerine uygun bir tedavi etkisi gözlenmiştir. Çalışmaların dizaynı nedeni ile, yüksek hastalık aktivitesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:
- Bir yılda 2 veya daha fazla nüks yaşayan ve beyin MRG'sinde bir veya daha fazla Gd tutan lezyon gösteren hastalar (DEFINE'da n=42; CONFIRM'da n=51) veya
- Tedavi sırasında önceki yıl en az 1 nüks yaşayan ve kraniyal MRG'de en az 9 T2-hiperintens lezyonu veya en az 1 Gd-tutan lezyonu olan, tam ve yeterli bir beta-interferon tedavisine (en az bir yıllık tedavi) yanıt vermemiş olan hastalar veya önceki 2 yıla kıyasla son bir yılda nüks oranı aynı kalan veya artan hastalar (DEFINE'da n=177; CONFIRM'da n=141).

Pediyatrik popülasyon

Dimetil fumaratın pediyatrik RRMS'deki güvenliliği ve etkililiği, 10 ila 18 yaş arası RRMS'li hastalarda randomize, açık etiketli, aktif kontrollü (interferon beta-1a) paralel grup çalışmasında değerlendirilmiştir. Yüz elli hasta, 96 hafta boyunca dimetil fumarata (240 mg BID oral) veya interferon beta-1a'ya (haftada bir 30 µg IM) randomize edilmiştir. Birincil son nokta, 96. haftada beyin MRG taramalarında yeni veya yeni büyüyen T2 hiperintens lezyonları olmayan hastaların oranıydı. Ana ikincil son nokta, 96. haftada beyin MRG taramalarında yeni veya yeni genişleyen T2 hiperintens lezyonlarının sayısıydı. Tanımlayıcı istatistikler, birincil son nokta için önceden planlanmış doğrulayıcı bir hipotez olmadığı için sunulmuştur.

Başlangıca göre 96. haftada yeni veya yeni genişleyen T2 MRG lezyonu olmayan ITT popülasyonunda hastaların oranı dimetil fumarat için %12.8 iken interferon beta-1a grubunda %2,8 idi. 96. Haftada başlangıca göre yeni veya yeni genişleyen T2 lezyonlarının ortalama sayısı, başlangıç T2 lezyon sayısı ve yaşa göre ayarlanmış (MRG ölçümleri olmayan hastalar hariç ITT popülasyonu), dimetil fumarat için 12,4 ve interferon beta-1a için 32,6'dır. 96 haftalık açık etiketli çalışma döneminin sonunda klinik nüks olasılığı dimetil fumarat grubunda %34 ve interferon beta-1a grubunda %48 idi. Dimetil fumarat alan pediyatrik hastalarda (13 yaşından

18 yaşına kadar) güvenlilik profili, daha önce yetişkin hastalarda gözlemlenenle niteliksel olarak tutarlıydı (bkz. bölüm 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral olarak uygulanan dimetil fumarat esterazlar tarafından presistemik olarak hızlıca hidrolize uğrar ve aktif olan monometil fumarat adlı primer metabolitine dönüştürülür. Dimetil fumarat, PHARON'un oral olarak alınmasından sonra plazmada ölçülemez. Bu nedenle dimetil fumarat ile ilgili tüm farmakokinetik analizler plazma monometil fumarat konsantrasyonlarıyla gerçekleştirilmiştir. Farmakokinetik veriler, multipl sklerozlu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan deneklerden elde edilmiştir.

Emilim:

Monometil fumaratın T_{maks} değeri 2 ila 2,5 saattir. PHARON, gastrorezistan sert kapsül, enterik bir kaplama tarafından korunan minitabletler içerdiğinden, emilim kapsüller mideyi terk edene kadar başlamaz (genellikle 1 saatten az). Günde iki kez yiyeceklerle birlikte alınan 240 mg'ın ardından, multipl sklerozlu deneklerde medyan pik (C_{maks}) 1,72 mg/L ve genel eğri altındaki alan (EAA) maruziyet 8,02 saat.mg/L olmuştur. Genel olarak, çalışılan doz aralığında (120 mg ila 360 mg) C_{maks} ve EAA, yaklaşık olarak dozla orantılı şekilde artmıştır. Multipl sklerozlu hastalarda, iki 240 mg'lık doz bir günlük doz rejimi olarak 4 saat arayla günde üç kez uygulanmıştır. Bu durum, hiçbir güvenlik önlemi olmaksızın günde iki kez uygulanan dozlamaya kıyasla %12'lik medyan C_{maks}'ında bir artış sağlayarak maruziyetin minimum birikimi ile sonuçlanmıştır (günde üç kez yapılan uygulama için 1,93 mg/L'ye karşı, günde iki kez yapılan uygulama için 1,72 mg/L).

Yiyecek, dimetil fumaratın maruziyeti üzerine klinik açıdan bir etki göstermemektedir. Bununla birlikte, PHARON kızarma veya gastrointestinal advers olaylar ile ilgili gelişmiş tolere edilebilirlik nedeni ile yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

240 mg dimetil fumaratın oral yolla alınmasının ardından görülen dağılım hacmi 60 L ve 90 L arasında değişmektedir. Monometil fumaratın insan plazma proteinine bağlanma oranı genelde %27 ile %40 arasındadır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda, dimetil fumarat büyük ölçüde metabolize olup %0,1'den azı idrarda değişmemiş olarak atılmaktadır. Dimetil fumarat, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce ilk olarak gastrointestinal kanal, kan ve dokularda bulunan esterazlarla metabolize olur. Başka bir metabolizma, sitokrom P450 (CYP) sisteminin dahil olmadığı, trikarboksilik asit döngüsü aracılığı ile meydana gelmektedir. Tek bir 240 mg ^{14}C-dimetil fumarat dozu ile yapılan çalışmada, glukoz insan plazmasındaki baskın metabolit olarak tanımlanmıştır. Dolaşımdaki diğer metabolitleri fumarik asit, sitrik asit ve monometil fumarattır. Fumarik asitin daha sonra metabolizması trikarboksilik asitten CO_2'in uzaklaştırılması ile olur ve bu eliminasyonun primer yoludur.

Eliminasyon:

CO_2 uzaklaştırılması, dozun %60'ının eliminasyonundan sorumlu olan primer dimetil fumarat eliminasyon yoludur. Renal ve fekal eliminasyon, sırasıyla dozun %15,5'i ve %0,9'unu elimine eden sekonder eliminasyon yollarıdır.

Monometil fumaratın terminal yarı ömrü kısadır (yaklaşık 1 saat) ve monometil fumarat bireylerin çoğunda 24 saatte dolaşımda kalmaz. Terapötik rejimde çoklu dimetil fumarat dozları ile ana ilaç veya monometil fumarat birikimi meydana gelmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Tek ve çoklu 120 mg ve 360 mg'lık doz aralığında çalışılmış olan dimetil fumaratın maruziyeti, dozla orantılı bir biçimde artmaktadır.

Özel hasta gruplarındaki farmakokinetik özellikler
Varyans Analizi (ANOVA) bulgularına dayalı olarak, RRMS hastalarında maruziyetin ana orta değişkeni (C_{maks} ve EAA'ya göre) vücut ağırlığıdır. Ancak klinik çalışmalarda değerlendirilen güvenlilik ve etkililik ölçümlerini etkilememiştir.

Cinsiyet ve yaş, dimetil fumaratın farmakokinetik özellikleri üzerine klinik açıdan önemli bir etki göstermemiştir. 65 yaş ve üzeri hastalarda farmakokinetik özellikler çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Günde iki kez 240 mg kullanılan dimetil fumaratın farmakokinetik profili, RRMS'li 13-17 yaş arası pediyatrik hastada yapılan küçük, açık uçlu, kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir (n=21). Dimetil fumaratın bu adolesan hastalardaki farmakokinetiği daha öncesinde yetişkin hastalarda gözlenenler ile tutarlıdır. (C_{maks}: 2,00±1,29 mg/l; $EAA_{0\text{-}12sa}$: 3,62±1,16 sa.mg/l, tam bir günlük EAA: 7,24 sa.mg/l'ye denk gelen).

Böbrek yetmezliği:
Renal yolak, dimetil fumarat için uygulanan dozun %16'sından azının atıldığı sekonder bir eliminasyon yolu olduğundan, böbrek yetmezliği olan bireylerde farmakokinetik özellikleri değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Dimetil fumarat ve monometil fumarat, CYP450 sistemi dahil olmadan esterazlar tarafından metabolize edildiğinden, karaciğer bozukluğu olan bireylerde farmakokinetik özellik değerlendirmesi yürütülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Aşağıdaki toksikoloji ve üreme toksisitesi bölümlerinde açıklanan advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda gözlenmemiştir. Ancak klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde hayvanlarda görülmüştür.

Mutajenezis:
Dimetil fumarat ve monometil fumarat bir seri *in vitro* testte negatif sonuç vermiştir (Ames, memeli hücrelerinde kromozomal sapma). Dimetil fumarat sıçanlarda *in vivo* mikroçekirdek testinde negatif sonuç vermiştir.

Karsinojenezis:
Dimetil fumaratın karsinojenite çalışmaları, fare ve sıçanlarda 2 yıla varan bir süre boyunca gerçekleştirilmiştir. Dimetil fumarat farelere 25, 75, 200 ve 400 mg/kg/gün ve sıçanlara 25, 50, 100 ve 150 mg/kg/gün'lük dozlarda oral yolla uygulanmıştır. Farelerde, önerilen insan dozuna eşdeğer maruziyette (EAA) 75 mg/kg/gün dozunda renal tübüler karsinom insidansı artmıştır. Sıçanlarda, renal tübüler karsinom ve testiküler Leydig hücre adenomu insidansı, önerilen insan

dozundan yaklaşık 2 kat daha yüksek 100 mg/kg/gün'de artmıştır. Bu bulguların insandaki risk ile ilişkisi bilinmemektedir.

Farelerde, önerilen insan dozu ile eşdeğer maruziyette ve sıçanlarda önerilen insan dozu maruziyetinin altında, nonglandüler midede (ön mide) skuamöz hücre papilloma ve karsinomu insidansı artmıştır (EAA baz alınarak). Kemirgenlerdeki ön midenin insanlarda bir karşılığı yoktur.

Toksikoloji:
Kemirgenlerde, tavşanlarda ve maymunlarda oral gavaj yoluyla uygulanan dimetil fumarat süspansiyonu (%0,8 hidroksipropil metilselülozda dimetil fumarat) ile klinik dışı çalışmalar yürütülmüştür. Kronik köpek çalışması, dimetil fumarat kapsülün oral yolla uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda dimetil fumaratın tekrarlı şekilde oral alınmasından sonra böbrek üzerinde etkiler gözlenmiştir. Hasarı düşündüren renal tübül epitelyum rejenerasyonu tüm türlerde gözlenmiştir. Renal tübüler hiperplazisi yaşam boyu dozlama ile (2 yıllık çalışma) sıçanlarda gözlenmiştir. 11 ay boyunca dimetil fumaratın günlük oral dozlarını alan köpeklerde kortikal atrofi için hesaplanan marj, EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 3 katında gözlenmiştir. 12 ay boyunca dimetil fumaratın günlük oral dozlarını alan maymunlarda tek hücre nekrozu, EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 2 katında gözlenmiştir. İnterstisyel fibrozis ve kortikal atrofi, EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 6 katında gözlenmiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

Testislerdeki seminiferöz epitelin dejenerasyonu sıçanlarda ve köpeklerde görülmüştür. Bulgular sıçanlarda yaklaşık olarak önerilen dozda ve köpeklerde önerilen dozun 3 katında (EAA'ya dayalı olarak) gözlenmiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

3 ay ya da daha uzun süreli çalışmalarda, farelerin ve sıçanların ön midesinde skuamöz epitel hiperplazisi ve hiperkeratozu; inflamasyonu ve skuamöz hücre papilloma ve karsinomu olduğu gözlenmiştir. Fare ve sıçanlardaki ön midenin insanlarda bir karşılığı yoktur.

Üreme toksisitesi:
Çiftleşme öncesinde veya sırasında 75, 250 ve 375 mg/kg/gün'de erkek sıçanlara oral dimetil fumarat uygulaması, test edilen en yüksek doza kadar (EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun en az 2 katı) erkek fertilitesi üzerine etki göstermemiştir. Çiftleşme öncesinde ve sırasında ve gebeliğin 7. gününe kadar devam eden 25, 100 ve 250 mg/kg/gün'de dişi sıçanlara oral dimetil fumarat uygulaması, 14 günlük östrus evresi sayısını azaltmış ve test edilen en yüksek dozda (EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 11 katı) uzamış diöstrus gözlenen hayvan sayısını arttırmıştır. Bununla birlikte, bu değişimler fertiliteyi veya oluşan canlı fetüs sayısını etkilememiştir.

Sırasıyla 0,48 ila 0,64 ve 0,1'lik fetal/maternal plazma konsantrasyonu oranları ile dimetil fumaratın sıçanlarda ve tavşanlarda plasenta membranından geçerek fetal kana karıştığı gösterilmiştir. Sıçanlarda veya tavşanlarda uygulanan herhangi bir dimetil fumarat dozunda hiçbir malformasyon gözlenmemiştir. Organogenez dönemi boyunca gebe sıçanlara 25, 100 ve 250 mg/kg/gün'lük oral dozlarda yapılan dimetil fumarat uygulaması EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 4 katında maternal advers etkilere yol açmış ve EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 11 katında düşük fetüs ağırlığına ve gecikmiş osifikasyona (metatarsallar ve arka bacak

falenksleri) neden olmuştur. Daha düşük fetüs ağırlığı ve gecikmiş osifikasyon maternal toksisiteye (azalmış vücut ağırlığı ve gıda tüketimi) sekonder kabul edilmiştir.

Organogenez sırasında gebe tavşanlara 25, 75 ve 150 mg/kg/gün'lük oral dozlarda yapılan dimetil fumarat uygulaması, embriyo-fetal gelişim üzerine etki göstermemiştir. EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 7 katında azalmış maternal vücut ağırlığına neden olmuş ve önerilen dozun 16 katında da düşük artışına yol açmıştır.

Gebelik ve laktasyon sırasında sıçanlara 25, 100 ve 250 mg/kg/gün'lük oral dozlarda yapılan dimetil fumarat uygulaması EAA'ya dayalı olarak önerilen dozun 11 katında F1 nesli yavrularında daha düşük vücut ağırlıklarına ve F1 nesli erkeklerinde cinsel olgunlaşmada gecikmelere neden olmuştur. F1 nesli yavrularında fertilite üzerine etkiler gözlenmemiştir. Daha düşük yavru vücut ağırlığı maternal toksisiteye sekonder kabul edilmiştir.

Jüvenil sıçanlarda, doğum sonrası (PND) 28. günden PND 90 ila 93'e kadar (insanlarda yaklaşık 3 yaş ve üzerindekilere eşdeğer) günlük oral dimetil fumarat uygulaması ile yapılan iki toksisite çalışması, yetişkin hayvanlarda gözlenene benzer şekilde böbrek ve ön midede benzer hedef organ toksisitelerini ortaya çıkarmıştır. İlk çalışmada, dimetil fumarat, 140 mg/kg/günlük en yüksek doza kadar gelişimi, nörodavranışı veya erkek ve kadın doğurganlığını etkilememiştir (pediyatrik hastalarda sınırlı EAA verilerine göre önerilen insan dozunun yaklaşık 4,6 katı). Benzer şekilde, erkek jüvenil sıçanlarda yapılan ikinci çalışmada (önerilen pediyatrik dozda varsayılan EAA'nın yaklaşık 15 katı) en yüksek 375 mg/kg/gün dimetil fumarat dozuna kadar erkek üreme ve aksesuar organları üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, erkek jüvenil sıçanlarda femur ve lomber vertebralarda azalmış kemik mineral içeriği ve yoğunluğu belirgindi. İn vivo olarak aynı aktif metabolit monometil fumarata metabolize olan başka bir fumarik ester olan oral diroksimel fumarat uygulamasını takiben jüvenil sıçanlarda kemik dansitometrisi değişiklikleri de gözlenmiştir. Jüvenil sıçanlarda dansitometri değişiklikleri için NOAEL, önerilen pediyatrik dozda varsayılan EAA'nın yaklaşık 1,5 katıdır. Kemik etkilerinin daha düşük vücut ağırlığı ile ilişkisi mümkündür, ancak doğrudan bir etkinin dahil edilmesi göz ardı edilemez. Kemik bulguları yetişkin hastalar için sınırlı bir öneme sahiptir. Pediyatrik hastalar için alaka düzeyi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği (enterik kaplı minitabletler)

Mikrokristalin Selüloz PH 112
Polivinil pirolidon K-30
Krospovidon CL
Kolloidal Silikon Dioksit
Magnezyum stearat
Hidroksipropilmetil selüloz
Triasetin/gliserol triasetat
Talk
Metakrilik asit/etil akrilat 1:1 kopolimer
Titanyum dioksit (E171)
Trietil sitrat

Kapsül kabuğu:

Jelatin (sığır kaynaklı jelatin)
Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)
Parlak mavi FCF-FD&C Mavi 1 (E133)

6.2. Geçimsizlikler
Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
56 veya 168 kapsül içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2019/684

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
27.02.2024