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

TECDİMEX 240 mg gastrorezistan sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler: Her bir kapsül 240 mg dimetil fumarat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Gastrorezistan sert kapsül.

Yeşil gövdeli, "240" baskılı yeşil kapaklı gastrorezistan sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TECDİMEX, relapsing-remitting multipl sklerozu olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (Lütfen etkililiğin belirlenmiş olduğu popülasyonlara dair önemli bilgiler için Bölüm 5.1'e bakınız).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TECDİMEX tedavisi, multipl skleroz tedavisinde uzmanlaşmış bir doktorun denetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu, günde iki kez 120 mg'dir. 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'ye geçici olarak azaltılması kızarma ve gastrointestinal advers reaksiyonların meydana gelmesini azaltabilir. Bir ay içinde, günde iki kez 240 mg'lik önerilen

idame doza yeniden başlanmalıdır.

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

Uygulama şekli:

TECDİMEX oral yoldan kullanım içindir.

Kapsül bütün olarak yutulmalıdır. Tabletlerin gastrorezistan kaplaması midede tahriş edici etkileri önlemekte olduğundan; kapsül veya içeriği ezilmemeli, bölünmemeli, çözülmemeli, emilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

TECDİMEX 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:

Çocuklar ve 10 ila 18 yaş arası adolesanlarda TECDİMEX'in güvenliliği ve etkililiği henüz bilinmemektedir.

Şu anki mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmuştur, ancak pozoloji hakkında herhangi bir öneride bulunulmamaktadır. TECDİMEX'in relapsing-remitting multipl skleroz endikasyonu için 10 yaş altı çocuklarda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

TECDİMEX 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

TECDİMEX, etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi

birine aşırı duyarlılığı bulunan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şiddetli ve uzamış lenfopeni varlığında TECDİMEX kullanan hastalarda Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) vakaları meydana gelmektedir. PML'ye dair ilk belirti ve semptom görüldüğünde TECDİMEX 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. Alanine aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)) ve total bilirubin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

TECDİMEX ile tedavi edilen hastalarda şiddetli uzamış lenfopeni gelişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Dimetil fumarat önceden düşük lenfosit sayılarına sahip hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. TECDİMEX ile tedaviye başlamadan önce lenfositler de dahil olmak üzere güncel bir tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir. Eğer lenfosit sayısı normal aralığın altında bulunursa, olası nedenlerin ayrıntılı değerlendirilmesi TECDİMEX tedavisine başlamadan önce tamamlanmalıdır.

Tedaviye başladıktan sonra, her 3 ayda bir lenfosit dahil tam kan sayımı yapılmalıdır.

Lenfosit sayısı 6 aydan uzun süredir $<0,5x10^9$/L devam eden hastalarda TECDİMEX'in kesilmesi değerlendirilmelidir. Tedavinin yarar/risk dengesi, diğer mevcut terapötik seçenekler kapsamında hasta ile tartışılarak yeniden değerlendirilmelidir. Klinik faktörler, laboratuvar ve görüntüleme araştırmalarının değerlendirilmesi, bu yeniden değerlendirmenin bir parçası olarak dahil edilebilir. Eğer tedavi, kalıcı lenfosit sayısı $<0,5x10^9$/L değerine rağmen devam edilirse, arttırılmış izlem önerilmektedir (ayrıca PML'deki alt bölüme bakınız.). Lenfosit sayıları

iyileşme görülünceye kadar takip edilmelidir. Düzelme durumunda alternatif tedavi seçenekleri bulunmadığında, tedavi kesildikten sonra TECDİMEX'e yeniden başlayıp başlanmaması kararı, klinik değerlendirmeye dayandırılmalıdır.

6 aydan daha uzun süre lenfosit sayısı $\geq 0,5x10^9$/L ve $<0,8x10^9$/L olan hastalarda yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

TECDİMEX 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)

PML vakaları, orta-şiddetli uzamış lenfopeni ortamında dimetil fumarat ve fumaratları içeren diğer tıbbi ürünler ile meydana gelmektedir. PML, ölümcül olabilen veya ciddi sakatlık ile sonuçlanabilen John-Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. PML sadece JCV enfeksiyonunun varlığında meydana gelebilir. Eğer JCV testi yapılırsa, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda 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.

PML'i düşündüren ilk belirti ya da semptomda, TECDİMEX uygulaması durdurulmalı ve uygun diagnostik değerlendirme yapılmalıdır. PML semptomları, MS relapsına 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.

İmmünosupresif ya da immünomodülatör tedavilerden önce

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 bilinmemektedir. Hastalar, hastalığı modifiye eden diğer tedavilerden dimetil fumarata 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, TECDİMEX'e başlamadan önce ve tedavi süresince düzenli olarak önerilmektedir (Kan/laboratuar testleri bölümüne bakınız).

TECDİMEX, genellikle interferon ya da glatiramer asetatın kesilmesinden sonra hemen başlanabilir.

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği

TECDİMEX şiddetli böbrek veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Dolayısıyla, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Şiddetli aktif gastrointestinal hastalık

TECDİMEX 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 2560 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 TECDİMEX'i 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 dimetil fumarat immünomodülatör özellikleri nedeniyle (Bölüm 5.1'e bakınız), eğer hastada ciddi bir enfeksiyon gelişirse, TECDİMEX tedavisinin askıya alınması düşünülmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce yararlar ve riskler yeniden değerlendirilmelidir. Dimetil Fumarat TECDİMEX alan hastalar, enfeksiyon semptomlarını bir doktora bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Ciddi enfeksiyonları olan hastalar, enfeksiyon(lar) ortadan kalkana kadar dimetil Fumarat 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 fumarate 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. TECDİMEX 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 TECDİMEX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlama

Kızarma ve gastrointestinal advers reaksiyonların meydana gelmesini azaltmak için TECDİMEX 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TECDİMEX antineoplastik veya immünosüpresif tedavi kombinasyonları ile çalışılmamıştır ve dolayısıyla, eşzamanlı uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. Multipl skleroz klinik çalışmalarında, kısa süreli intravenöz kortikosteroidler ile relapsların eşzamanlı tedavisi klinik açıdan anlamlı bir enfeksiyon artışı ile ilişkilendirilmemiştir.

Ulusal aşılama programlarına göre inaktif aşıların TECDİMEX 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, TECDİMEX ile tedavi edilen hastalara verilmemelidir.

TECDİMEX 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 asit uygulanması, dimetil fumaratın farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Asetilsalisilik asit tedavisi ile ilişkili potansiyel riskler, Relapsing Remitting MS hastalarında TECDİMEX 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), TECDİMEX 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, TECDİMEX'i 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 TECDİMEX'in 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)

TECDİMEX'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

TECDİMEX 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 fumarat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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 TECDİMEX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TECDİMEX 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

TECDİMEX'in araç ve makine kullanma yetisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Dimetil fumaratın 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, tedavi sırasında erken dönemlerde başlama eğilimi gösterir (en çok ilk bir ay içinde). Kızarma ve gastrointestinal rahatsızlıklar yaşayan hastalarda, bu olaylar TECDİMEX tedavisi boyunca aralıklarla meydana gelmeye devam edebilir. Dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyi bırakmaya yol açan en yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar (insidans >%1); kızarma (%3) ve gastrointestinal rahatsızlıklardır (%4).

Plasebo-kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda, toplam 2468 hasta dimetil fumarat kullanmış ve bu hastalar toplamda 3588 kişi-yılına eşdeğer genel bir maruziyetle 4 yıla kadar takip edilmiştir. Yaklaşık olarak 1056 hasta, 2 yıldan daha uzun süre dimetil fumarat ile tedaviye devam etmiştir. Kontrolsüz klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, plasebo-kontrollü klinik çalışmalardaki deneyimler ile uyumlu bulunmuştur.

Dimetil fumarata karşı plasebo ile tedavi edilen hastalarda daha sık bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Bu veriler, dimetil fumarat ile tedavi edilen toplam 1529 hastanın yer aldığı ve 2371 kişi-yılının genel maruziyet ile 24 aya kadar süren 2 pivotal Faz 3 plasebo-kontrollü, çift kör klinik çalışmadan elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Aşağıdaki tabloda sunulan sıklıklar, günde iki kez 240 mg dimetil fumarat ile tedavi edilen 769 hastaya ve plasebo ile tedavi edilen 771 hastaya göre belirlenmiştir.

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 SOC	**Advers reaksiyon**	**Görülme sıklığı kategorisi**
	Gastroenterit	Yaygın

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)[1]	Bilinmiyor
	Herpes zoster[1]	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfopeni	Yaygın
	Lökopeni	Yaygın
	Trombositopeni	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan
	Anafilaksi[1]	Bilinmiyor
	Dispne[1]	Bilinmiyor
	Hipoksi[1]	Bilinmiyor
	Hipotansiyon[1]	Bilinmiyor
	Anjiyoödem[1]	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Yanma hissi	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Çok yaygın
	Ateş basması	Yaygın
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
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

[1] *Yalnızca pazarlama sonrası deneyimler sırasında türetilmiş advers reaksiyonlar*

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 TECDİMEX 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 [%4'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 TECDİMEX 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. Normal üst sınırın 2 katından fazla olan total bilirubin yükselmesi ile birlikte normal üst sınırın 3 katından fazla olan transaminaz yükselmeleri plasebo kontrollü çalışmalarda 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.

Enfeksiyonlar:

Dimetil fumarat kullanımı ile herpes zoster enfeksiyonları bildirilmiştir. 1736 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. Eşzamanlı lenfositopenisi olanlarda 2. ve 3. derece lenfopeni hakim olmuştur. Pazarlama sonrası ortamda, herpes zoster enfeksiyonu vakalarının çoğu ciddi değildir ve tedavi ile çözülmüştür. Pazarlama sonrası düzenlemelerde herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda ALC hakkında sınırlı veri mevcuttur. Bununla birlikte, rapor edildiğinde, çoğu hastada 2. derece (<0,8×109/L ila 0,5×10^9/L) veya 3. derece (<0,5×10^9/L ila 0,2×10^9/L) lenfopeni görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

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, 0,5x10^9/L'den daha az lenfosit sayısı 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), en az 6 ay boyunca hastaların %9'unun lenfosit sayısı ≥0,5x10^9/L ve <0,8x10^9/L'dı; hastaların %2'si en az 6 ay <0,5x10^9/L lenfosit

sayısı deneyimlemiştir, ve bu grupta tedavi devam ederken lenfosit sayısı çoğunlukla $<0,5x10^9$/L kalmıştır.

PML, orta-ciddi uzamış lenfopeni ortamında 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

18 yaşın altındaki multipl sklerozlu pediyatrik hastalarda dimetil fumaratın güvenliği henüz belirlenmemiştir. RRMS'li 13-17 yaş arası pediyatrik hastada yapılan 24 haftalık küçük, açık uçlu, kontrolsüz bir çalışmada (7 gün boyunca günde iki kez 120 mg, ardından tedavinin geri kalanı için günde iki kez 240 mg; güvenlik popülasyonu, n = 22), ardından 96 haftalık bir uzatma çalışmasında (günde iki kez 240mg; güvenlik popülasyonu n=20) elde edilen güvenlik profili erişkin hastalardakiler ile benzerlik göstermektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TÜFAM)'ne 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

Dimetil fumarat ile doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda tanımlanan semptomlar, TECDİMEX'in bilinen advers olay profili ile uyumludur. TECDİMEX'in 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: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, Diğer İmmünosüpresanlar
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 immünomodülatör 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-inflamatuvar sitokin profillerinin (T_H1, T_H17) down-regülasyonu ile lenfosit fenotiplerini etkilemiş ve anti-inflamatuvar üretimine (T_H2) eğilim göstermiştir. Dimetil fumarat, multiple inflamatuvar ve nöroinflamatuvar hasar modelinde terapötik aktivite göstermiştir. MS hastalarda Faz 3 çalışmalarda, dimetil fumarat ile tedavi, ortalama lenfosit sayıları sonrasında meydana gelen bir plato ile ilk bir yılda başlangıç değerinin ortalama olarak yaklaşık %30'u oranında azalma göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Relapsing-remitting multipl sklerozlu (RRMS) hastalar ile iki adet, 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma [1234 hasta ile Çalışma 1 (DEFINE) ve 1417 hasta ile Çalışma 2 (CONFIRM)] yapılmıştır. Progresif MS sergileyen hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Etkililik (bkz. aşağıdaki tablo) ve güvenlilik, randomizasyondan önceki bir yıllık süreçte en az

1 relaps deneyimleyen veya randomizasyonun altı haftası içinde 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. Çalışma 2, glatiramer asetatın referans karşılaştırıcısı olarak değerlendirici bir kör (örn. tedavi çalışmasının sonuçlarını değerlendiren çalışma hekimi/araştırmacı körleştirilmiştir) içermiştir.

Çalışma 1'de, hastalar şu özellikleri sergilemiştir: yaş 39, hastalık süresi 7,0 yıl, EDSS skoru 2,0. Buna ek olarak, hastaların %16'sı EDSS skoru >3,5'dir ve %28'i önceki yıl en az 2 relaps geçirmiş ve %42'si önceden başka onaylı MS tedavileri almıştır. MRG kohortunda, çalışmaya giren hastaların %36'sında başlangıçta Gd+ lezyonları mevcuttur (ortalama Gd+ lezyon sayısı 1.4).

Çalışma 2'de, hastalar şu özellikleri sergilemiştir: yaş 37, hastalık süresi 6,0 yıl, EDSS skoru 2,5. Buna ek olarak, hastaların %17'si EDSS skoru >3,5'dir ve %32'si önceki yıl en az 2 relaps 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: Çalışma 1'de primer sonlanım noktası, 2 yılda relaps yapan hasta oranı; ve Çalışma 2'de primer sonlanım noktası, 2 yılda yıllık relaps oranı.

Çalışma 2'de; glatiramer asetat ve plasebo için yıllık relaps oranı, 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 relaps oranı	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
İnsidans yoğunluk oranı (%95 Cl)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Relaps oranı	0,461	0,270***	0,410	0,291 **	0,321 **
Risk oranı (%95 Cl)		0,51 (0,40, 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 Cl)		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 Cl)		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 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Ortalama lezyon oranı (%95 Cl)		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)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Risk oranı (%95 Cl)		0,10 (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 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lezyon ortalama oranı (%95 Cl)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 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

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 relapslar üzerine uygun bir tedavi etkisi gözlenmiştir. Çalışmaların dizaynı nedeni ile, yüksek hastalık aktivitesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Bir yılda 2 veya daha fazla relaps 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 relaps 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 relaps oranı aynı kalan veya artan hastalar (DEFINE'da n=177; CONFIRM'da n=141).

Pediyatrik popülasyon

Dimetil fumarat, 13-17 yaş arası (14 yaş ve altı 4 hasta) RRMS'li 22 pediyatrik hastada yapılan

prospektif, açık uçlu kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, dimetil fumaratı, günde iki kez 120 mg olacak şekilde 7 gün, bunu takip eden sürede günde iki kez 240 mg olacak şekilde 24 hafta boyunca kullanmıştır. Yeni gelişen veya gelişmekte olan T2 hiperintens lezyonların medyan (ortalama) sayısı, 8 haftalık ön tedavi değerlendirme süresinde 2'den, tedavi süresinin son 8 haftasında 0'a değişmiştir (Medyan değişimi -2, n=16). Hastalar daha sonra 96 hafta daha bir uzatma çalışmasına girmiştir. Uzatma çalışmasının 64. ve 72. haftaları arasında MRG verisi olan 10 hasta arasında, yeni gelişen veya yeni gelişmekte olan T2 hiperintens lezyonların medyan (ortalama) sayısı 0 olmuştur (aralık 0,2). Tam tedavi süresi boyunca (120 hafta), ARR 0,2 tedaviye başlamadan önceki yıla kıyasla relapslarda (n=20;% 95 CI [66,8 , 92,8], p <0,0001)% 84,5 azalmayı temsil etmiştir. Bu veriler, çalışma dizaynının limitleri (kontrol kolu yoktur, doz öncesine karşı doz sonrası karşılaştırması) açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Oral olarak uygulanan dimetil fumarat esterazlar tarafından presistemik olarak hızlıca hidrolize uğrar ve aktif olan monometil fumarat adlı primer metabolitine dönüştürülür. Dimetil fumarat, TECDİMEX'in 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. TECDİMEX, Gastrorezistan Sert Kapsül, gastrorezistan bir kaplama tarafından korunan tabletler içerdiğinden, emilim kapsüller mideyi terk edene kadar başlamaz (genellikle 1 saatten az). Günde iki kez yiyeceklerle birlikte alınan 240 mg'in ardından, multipl sklerozlu deneklerde medyan pik (C_{maks}) 1,72 mg/L ve genel (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, TECDİMEX kızarma veya gastrointestinal advers olaylar ile ilgili gelişmiş

tolerabilite 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 ekshalasyonu, 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_{0-12sa}: 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* deneyde negatif sonuç vermiştir (Ames, memeli hücrelerinde kromozomal aberasyon). 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 renal tübüler karsinom insidansı, insanda önerilen doza (EAA) eşdeğer maruziyette 75 mg/kg/gün dozunda artmıştır. Sıçanlarda renal tübüler karsinom insidansı, önerilen insan dozundan yaklaşık 2 kat daha yüksek maruziyet olan 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 değişimleri 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 dozu 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 toksisitede (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 toksisitede sekonder kabul edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği (Gastrorezistan kaplı tabletler):

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

Eudragit L100

Eudragit L30-D55

Talk

Trietil sitrat

Kapsül kabuğu:

Jelatin (inek kemiğinden elde edilen)

Titanyum dioksit

FD&C Blue No.1

Siyah demir oksit

Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kapsülleri ışıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TECDİMEX blister ambalajlarda tedarik edilir.

240 mg kapsüller yeşil kapaklı, "240" baskılı, yeşil gövdeli sert jelatin içinde beyaz/beyaza yakın renkli yuvarlak bikonveks tabletler içermektedir ve Opak PVC/PE/PVdC- alüminyum blister kutularda 56 veya 168 kapsüldür.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ARDİ FARMA İLAÇ PAZARLAMA TİC. LTD. ŞTİ.
Teknopark İstanbul, Sanayii Mah. Teknopark Bulvarı
No: 1 / 4 A 101 Pendik 34906 İstanbul
Tel: 0 216 518 83 90
Faks: 0 216 518 83 92

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/641

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ