

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

FUACİD İNİTİAL 105 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet;

Kalsiyum monoetil fumarat.....67 mg

Magnezyum monoetil fumarat5 mg

Çinko monoetil fumarat3 mg

Dimetil fumarat30 mg

içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FUACİD İNİTİAL, 215 mg'lık devam dozu harici ilaç tedavisi ve fototerapi/fotokemoterapi tedavilerinin yetersiz olduğu ya da tahammül edilemediği durumlarda erişkinlerin orta ve şiddetli psöriasis hastalığının başlangıç tedavisinde toleransı arttırıcı olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başka bir şekilde reçete edilmemişse, aşağıda belirtilen doz uygulama talimatı geçerlidir:

En iyi etki ve tolerans profilinin elde edilmesi için, dozun yavaş yavaş arttırılması tavsiye edilmektedir.

Tedavinin birinci haftasında günde 1 adet FUACİD İNİTİAL tablet akşamları alınır. Tedavinin ikinci haftasında sabah ve akşam 1'er adet FUACİD İNİTİAL tablet alınarak devam edilir. Tedavinin üçüncü haftasında günde 3 defa bir tablet FUACİD İNİTİAL alınarak paketin bitmesiyle birlikte tedavi sonlandırılır ve hemen ardından 215 mg'lık devam dozu ile sürdürülür. 215 mg'lık devam dozu tedavisine günde 1 tablet alınarak başlanır.

Hafta	Doz		
	Sabah	Öğlen	Akşam
1	-	-	1
2	1	-	1
3	1	1	1

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır. Kaplı tabletler bölünmemelidir.

Kaplı tabletler çiğnenmeden ve yemekle beraber veya yemeklerden hemen sonra bol sıvı ile alınmalıdır. Genel olarak gün boyunca yeterli miktarda (1½ ila 2 litre arasında) sıvı alınmasına dikkat edilmelidir.

İlacın ne süreyle alınacağına tedaviyi yürüten doktor karar vermelidir. Klinik çalışmalarda elde edilen deneyimlere göre, 4 aylık bir tedavi önerilmektedir. Bunun dışında, uygulama gözlem araştırmalarından 36 aylık tedavi dönemlerine ilişkin deneyimler de mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

FUACİD İNİTİAL aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık varsa;
- Ulcus ventriculi ve Ulcus duodeni gibi ağır gastrointestinal hastalıkların varlığında;
- Ağır karaciğer veya böbrek hastalığı varsa;
- Hafif Psoriasis vulgaris formlarında tedavide risk varsa (yarar/risk ilişkisi, örn. vücut yüzeyinin %10’undan daha az alanına yayılmış, tanımlanmış Plaque Psoriasis veya kronik yerleşik Plaque Psoriasis);
- Psoriasis pustulosa ile ilgili olarak yeterli klinik deneyim bulunmuyorsa;
- 18 yaşından küçük hastalarda;
- Hamilelik veya emzirme döneminde.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laboratuvar kontrolleri

Kan sayımı:

FUACİD İNİTİAL ile tedaviye başlamadan önce kan sayımı (diferansiyel kan sayımı ve trombosit sayımı dahil) yapılmalıdır. Değerler normal aralığın dışındaysa FUACİD İNİTİAL tedavisi uygulanmamalıdır. Tedavi süresince kan değerleri (lökosit sayısı ve diferansiyel kan sayımı) 4 haftada bir düzenli şekilde kontrol edilmelidir.

Kan ve idrar değerleri:

Benzer şekilde, tedaviye başlanmadan önce ve tedavi süresince, karaciğerde ve böbreklerde olası zararlı etkilerin kontrol edilmesi amacıyla 4 haftada bir kanda SGOT aktivitesi, SGPT, Gamma-GT, AP, serum kreatinin konsantrasyonu ile idrarda ve idrar sedimentinde protein ve glukoz tayini yapılmalıdır.

Fanconi sendromu:

Böbrek yetmezliği ve osteomalazi ile birlikte seyreden Fanconi sendromunun oluşmasının engellenmesi için erken teşhis ve FUACİD İNİTİAL tedavisinin bırakılması önemlidir.

Fanconi sendromunun en önemli bulguları tipik olarak proteinüri, kan tablosu normal olmasına rağmen glikozüri, hiperaminoasidüri ve muhtemelen aynı zamanda hipofosfatemidir. Fanconi sendromunun tedavi edilmemesi halinde, poliüri, polidipsi ve proksimal kas zayıflığı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Ender olarak spesifik olmayan kemik ağrılarının, serumdaki alkalik fosfatazda artışın ve stres kırıklarının eşlik ettiği hipofosfatemik osteomalazi görülebilmektedir. Bu bozukluklar ve laboratuvar değerlerindeki değişiklikler genelde tedaviye son verilmesiyle ortadan kalkmaktadır.

Fanconi sendromu kreatinin seviyesinde bir artış veya glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bir düşüş olmadan da ortaya çıkabilmektedir.

Yukarıda açıklananlar gibi belirsiz semptomlar görülmesi durumunda Fanconi sendromunun dikkate alınması ve gerekli ileri tetkiklerin yapılmasının sağlanması gerekir.

Tedavinin sona erdirilmesine yönelik kriterler

Lökopeni:

Lökosit sayısının şiddetli bir şekilde azalması durumunda (özellikle de 3.000/mcL'nin altındaki değerlerde) FUACİD İNİTİAL tedavisi derhal kesilmelidir.

Lenfopeni:

Lenfosit sayısının 500/mcL'nin altında düşmesi halinde, tedavi derhal sonlandırılmalıdır. Lenfosit sayısı 700/mcL'nin altına düştüğünde, doz yarıya indirilmelidir. 4 hafta sonra yeniden yapılan kontrolde mutlak lenfosit sayısının 700/mcL'nin altında kalması halinde, tedavi sonlandırılmalıdır. Lenfopeniye ilişkin alternatif nedenler elimine edilmelidir. Lenfosit sayısının 700/mcL'nin altında olduğu lenfopeni tablosunda tedaviye devam edilmesi halinde,

progresif multifokal lökoensefalopati de dahil fırsatçı enfeksiyon riski göz ardı edilememektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)/fırsatçı enfeksiyonlar:

Özellikle progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olmak üzere fırsatçı enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). PML, John-Cunningham Virüsünün (JCV) neden olduğu ender görülen bir beyin enfeksiyonu olup, ölümcül şekilde seyredilmekte veya ağır engellilik durumuna neden olabilmektedir. PML'ye muhtemelen birden çok faktör neden olmaktadır.

PML gerçekleşmesi için önceden JCV enfeksiyonu olmasının şart olduğu kabul edilmektedir. Risk faktörleri arasında, daha önce yapılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavi ve eşlik eden belirli hastalıklar (bazı otoimmün hastalıklar veya malign hematolojik hastalıklar gibi) bulunmaktadır. Değişikliğe uğramış veya zayıflamış bağışıklık sistemi ile birlikte genetik faktörler veya çevresel faktörler de risk faktörleri olabilmektedir.

FUACİD İNİTİAL tedavisi sırasında ağır veya orta derecede inatçı lenfopeni, PML için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Lenfopeni gelişen hastalardaki fırsatçı enfeksiyonların belirtileri ve semptomları, özellikle de PML açısından nörolojik kusurlar, kognitif veya psikiyatrik semptomlar ile ilgili olarak incelenmelidir. PML ihtimalinin bulunması durumunda, FUACİD İNİTİAL tedavisi derhal kesilmeli ve diğer uygun nörolojik ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Diğer hematolojik hastalıklar:

Kan tablosunda başka patolojik değişiklikler olması durumunda, tedavi derhal kesilmeli ve dikkatli olunmalıdır.

Durum ne olursa olsun, kan tablosu normale dönene kadar kontrol altında tutulmalıdır.

Diğer laboratuvar anomalileri:

Kreatinin değerinin standardın üzerinde artış gösterdiği her durumda tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metotreksat, retinoid, psoralen, siklosporin, bağışıklık sistemi baskılayıcılar, sitostatikler ve böbrekler üzerinde zararlı etki yaptığı bilinen ilaçlar FUACİD İNİTİAL ile aynı zamanda kullanılmamalıdır.

FUACİD İNİTİAL ile tedavi sırasında merhem ve/veya banyo gibi şekillerde topikal fumarik asit türevlerinin uygulanmasından kaçınılmalıdır; harici ürünler ve banyolar vasıtasıyla perkutan şekilde ilave fumarik asit türevlerinin alınması, doz aşımı ve intoleransa neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FUACİD İNİTİAL'ın kontrasepsiyon üzerine etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalara göre teratojenik etkiye işaret eden bir husus bulunmasa da, FUACİD İNİTİAL gebelikte alınmamalıdır. FUACİD İNİTİAL'ın gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalara göre teratojenik etkiye işaret eden bir husus bulunmasa da, FUACİD İNİTİAL laktasyon döneminde alınmamalıdır. Etkin maddenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

FUACİD İNİTİAL'ın üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FUACİD İNİTİAL'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

FUACİD İNİTİAL ile advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na (SOC) göre listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, her bir SOC içinde sıklık kategorilerine göre sıralanmıştır ve sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Farklı baskınlıkta lökopeni ve lenfopeni ile eozinofili bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4):

Çok yaygın: Lenfopeninin hafif formları (hastaların yaklaşık %50'sinde), hafif lökopeni (hastaların yaklaşık %11'inde)

Yaygın: Lenfopeninin şiddetli formları (hastaların yaklaşık %3'ünde), geçici eozinofili

Çok seyrek: İnatçı eozinofili

Yukarıda belirtilen kan tablosu değişiklikleri tedavi bırakıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır.

Çok seyrek: Akut lenfatik lösemi (ALL)

İzole vaka: Geri dönüşsüz pansitopeni

Lökosit sayısında şiddetli bir düşüş olması (özellikle de 3.000/mcL'nin altındaki değerlerde) ve lenfosit sayısının 500/mcl'nin altına düşmesi durumunda FUACİD İNİTİAL tedavisine derhal son verilmelidir (bununla ilgili olarak Bölüm 4.4'teki diğer bilgileri de dikkate alınız).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk, sersemlik, baş ağrısı

Bu etkiler tedavi sürecinde genel olarak azalmaktadır. Dozun düşürülmesi çoğunlukla etkileri azaltabilmektedir.

Ancak, bu istenmeyen etkilerin ortadan kalkmaması durumunda, tedavinin sürdürülüp sürdürülmeyeceğine tedavi eden hekim karar vermelidir.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Doluluk hissi, üst karın krampları, karında gaz

Yaygın olmayan: Mide bulantısı

Bu istenmeyen etkiler sıklıkla tedavinin başlangıcında ortaya çıkmakta ve tedavi süreci sırasında genel olarak gerilemektedir.

Dozun düşürülmesi çoğunlukla etkileri azaltabilmektedir. Ancak, bu istenmeyen etkilerin ortadan kalkmaması durumunda, tedavinin sürdürülüp sürdürülmeyeceğine tedavi eden hekim karar vermelidir.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer değerlerinde (SGOT, SGPT, Gamma-GT) artış

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Yüzde kızarıklık ve sıcaklık hissi

Bu etkiler tedavinin başlangıcında çok sık ortaya çıkmakta ve genelde tedavi süreci sırasında azalmaktadır. Ancak, şiddetli şekilde görülmeleri halinde tedavinin kesilmesine de neden olabilmektedirler.

Seyrek: Alerjik cilt reaksiyonları

Bu etkiler tedavi bırakıldığında ortadan kalkmaktadır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Proteinüri, serum kreatinin konsantrasyonunda artış, kreatininin standart değerinde artış meydana gelen her durumda tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer istenmeyen etkiler:

Pazarlama sonrası deneyimler (sıklığı bilinmiyor):

Böbrek yetmezliği, Fanconi sendromu vakaları (renal proksimal tüp rezorpsiyon bozukluğu) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4), fırsatçı enfeksiyon vakaları, özellikle de lenfosit sayılarında süregelen şekilde 700/mcl'nin altına düşme halinde progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 (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 ve tedavisi

Zararlı maddelerin uzaklaştırılması ve gastrointestinal emilimin azaltılmasına yönelik genel işlemlerin yanı sıra semptomatik tedavi endikedir. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik antipsoriatikler

ATC kodu: D05BX51

Uygun hayvan modelleri bulunmadığından, klinik öncesi araştırma yapılmamıştır. Psoriasis vulgaris'in tedavisinde fumarik asit esterinin etki mekanizması hakkındaki bilgiler şu anda aşağıda belirtilen bilimsel sonuçlara dayanmaktadır:

Fumarik asit esterleri, sitrik asit siklusunda süksinat dehidrojenazının regülasyon noktasını etkilemektedirler.

Dimetil fumarat, monometil fumarat (dimetil fumaratın metaboliti) ile monoetil fumarat, muhtemelen intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunun geçici olarak artmasıyla, keratinositlerin proliferasyonunu inhibe etmektedir.

Fumarik asit esterleri ile tedavi sırasında granülositler ve T yardımcı hücreleri içeren ciltteki intraepidermal infiltrasyon azalmakta, buna akantoz ve hiperkeratoz redüksiyonu eşlik etmektedir.

Monometil fumarat, T yardımcı hücrelerinin sitokin sekresyon şeklini etkilemektedir. IL-4, IL-5 ve IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu artmaktadır.

Fumarik asit esterleri ile yapılan güvenli farmakolojik incelemelerde yüksek doz aralığında narkoz verilmiş köpeklerde kan basıncını düşüren bir etki gözlemlenmiştir. Sıçanlarda yapılan akut çalışmalarda salüreziste artış, üreme-toksikoloji araştırmalarında diüreziste artış görülmüştür. Bu bulgular (kan basıncında düşüş, salürezis ve diüreziste artış), klinikte terapötik dozlar verildiğinde doğrulanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik incelemeler *in vitro* ve *in vivo* olarak yapılmıştır.

Emilim:

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan incelemeler, Fumarik asit esterleri kombinasyonunun oral yoldan verilmesini takiben her bir etkin maddenin hemen hemen tamamen resorbe edildiklerini göstermiştir (yaklaşık 30 dakika ile 2 saat arasında).

Dağılım:

Uygulamadan 15 dakika ila 1 saat sonra kanda maksimum seviyeye ulaşılmaktadır.

Dimetil fumarat ve fumarik asit proteine bağlanmaz. Metil hidrojen fumarat ve etil hidrojen fumarat için proteinlere bağlanma oranı sırasıyla yaklaşık %50 ve %60'tır.

In vivo olarak fumarik asitte (metabolit) bir artış tespit edilmemiştir. Fumarik asit konsantrasyonu tüm deneylerde sabit kalmıştır.

Deneklerle yapılan testlerde, kanda dimetil fumarat tespit edilememiş, sadece metil hidrojen fumaratın 1. metaboliti olduğu görülmüştür. Metil hidrojen fumaratın (2,40 g/L) kandaki konsantrasyonuna ancak 5-6 saat sonra ulaşılmıştır. 313 dakikalık (5-6 saat) *in vivo* ortalama "lag-time" mide suyuna dayanıklılığı teyit etmektedir. Ortalama eliminasyon yarılanma süresi yaklaşık 80 dakikadır.

Biyotransformasyon:

Dimetil fumarat bağırsakta hızla monometil fumarata hidrolize olmaktadır.

İnsan serumunda (*in vitro*) metabolizasyon testlerinde, dimetil fumaratın hızla ve tamamen metil hidrojen fumarata (yarılanma ömrü 11,6 dakika) hidrolize olduğu görülmüştür. Metil hidrojen fumaratın serumdaki metabolizasyonu ise çok yavaş gerçekleşmektedir (yarılanma ömrü yaklaşık 36 saat).

Eliminasyon:

Oral yoldan, işaretli dimetil fumarat verilen sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, temel atılımın solunum vasıtasıyla gerçekleştiğini, idrar ve dışkı ile gerçekleşen atılımın ise solunuma oranla daha küçük miktarlarda olduğunu göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite bakımından, mide suyuna dayanıklı Fumarik asit esterlerinin kombinasyon halinde iken tek tek olduklarından daha az toksik (LTD, LD₅₀) olduğu görülmüştür.

Oral uygulamada sıçan ve köpek üzerinde yapılan kronik toksisite incelemelerinde aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir:

Fumarik asit esterlerinin tekrarlayan dozlarda oral yoldan verilmesi, sıçanda ilk deney haftalarında lökositoya ve lenfopeniye ve aynı zamanda karaciğer ağırlığında artışa neden olmuştur.

Toksik doz aralığında, sadece klinik olarak (köpeklerde kusma) veya patolojik-anatomik olarak (sıçanlarda midede pakidermi, ön mide kutan mukozasında kısmen papilloma ve karsinoma dönüşen hiperplazi ve hiperkeratoz) mide hasarları bulunmaktadır. Bunlar yüksek olasılıkla aktif maddelerin asidik etkisidir. Bu etkiler değerlendirilirken, fumarik asit esterlerinin insanlarda kullanımının mide suyuna dayanıklı tablet şeklinde gerçekleştiği ve insanlarda buna benzer zararların söz konusu olmadığı tahmin edildiği dikkate alınmalıdır.

Gerek sıçanlarda gerekse köpeklerde 52 haftalık fumarik asit ester uygulaması, serumdaki üre değerlerinin artışı ve patomorfolojik değişikliklerle kendini gösteren, doza bağlı böbrek toksisitesine neden olmuştur. Ayrıca, klinikte maksimum dozun 10 katı daha yüksek dozda, erkek sıçanlarda iyi huylu Leydig hücresi tümörleri oluşmuştur.

Fumarik asit esterlerinin 26 hafta uygulanmasını takiben böbreklerde ve testislerde değişiklik meydana gelmemiştir. Fumarik asit esterlerinden biri olan dimetil fumaratla yapılan çalışmalarda farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda tekrarlayan oral uygulama sonrası böbrekte değişiklikler gözlemlenmiştir. Türlerin tümünde böbrek tübülü epitellerinde rejenerasyon gözlemlenmiş olup, bu da bir hasara işaret etmektedir.

Sıçanlara ve tavşanlara fumarik asit esterleri verilerek yapılan incelemelerde, maternal toksik aralığa kadar olan dozlarda teratojen etkiye ilişkin belirti oluşmamıştır. Ancak, maternal toksik dozlarda embriyo-toksik ve fetotoksik etkiler (gelişme gecikmesi, ölüm) görülmüştür.

Fumarik asit esterleri ile sıçanlar üzerinde yapılan bir fertilité çalışmasında, fertilitenin etkilendiğine dair bir kanıt bulunmamıştır.

Fumarik asit esterlerinin insanlarda hamilelikte ve emzirme döneminde uygulanması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Mevcut etkin madde kombinasyonundaki bileşenlerin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yukarıda belirtilen *in vitro* ve *in vivo* mutajenisite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, insan için gerek etkin madde kombinasyonu gerekse her bir bileşen açısından mutajenisite potansiyelinin olmadığı kabul edilebilir.

FUACİD İNİTİAL ile ilgili karsinojenisite çalışması bulunmamaktadır. FUACİD İNİTİAL'in etkin maddelerinden biri olan dimetil fumarat ile karsinojenisite çalışmaları 2 yıl süreyle fare ve sıçanlarla yapılmıştır.

Dimetil fumarat farelere 25, 75, 200 ve 400 mg/kg/gün dozlarında ve sıçanlara 25, 50, 100 ve 150 mg/kg/gün dozlarında oral olarak verilmiştir. İnsan için tavsiye edilen doza eşdeğer bir maruziyet seviyesinde (EAA) 75 mg/kg/gün dozunda farelerdeki böbrek tübüleri tümörlerinin sıklığında artış olmuştur. İnsan için tavsiye edilen dozun yaklaşık üç katına karşılık gelen maruziyet seviyesinde 100 mg/kg/gün dozunda sıçanlarda böbrek tübülü tümörlerinin sıklığında artış görülmüştür. FUACİD İNİTİAL dimetil fumarat ile diğer fumaratlardan oluşan bir etkin madde kombinasyonudur. Bu nedenle FUACİD İNİTİAL'in terapötik olarak uygulanmasında dimetil fumarat ile yapılan çalışmalardan elde edilen bu sonuçların anlamı bilinmemektedir.

Fumarik asit esterlerinin (etkin madde kombinasyonu) sistemik olarak uygulandığı subakut ve kronik araştırmalar çerçevesinde bağışıklık sistemi üzerinde etki gözlemlenmemiştir.

Kobay hayvanları üzerinde hedefli olarak yapılan sensitivite testlerinde ise, fumarik asit esterlerinin (etkin madde kombinasyonu) ve monoetil fumaratın dermal yolla uygulandıktan sonra sensitiviteye neden olduğu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Macrogol 6000

Trietil sitrat

Acryleze Aqueous 93A18597 enterik beyaz:

Metakrilik asit kopolimeri

Talk

Titanyum dioksit

Koloidal anhidrus silika

Sodyum bikarbonat

Sodyum lauril sülfat

Opadry 94O280001 enterik beyaz:

Metakrilik asit kopolimeri

Trietil sitrat

Titanyum dioksit

Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, nemden korunarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler opak beyaz renkli PVC/PE/PVDC – alüminyum folyo blisterle ambalajlanmaktadır. Bir kutu içerisinde 40 adet tablet kullanma talimatıyla birlikte kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/440

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:03.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ