

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dimethylfumarat Neuraxpharm 120 mg
magensaftresistente Hartkapseln
Dimethylfumarat Neuraxpharm 240 mg
magensaftresistente Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Dimethylfumarat Neuraxpharm 120 mg

Jede Kapsel enthält 120 mg Dimethylfumarat.

Dimethylfumarat Neuraxpharm 240 mg

Jede Kapsel enthält 240 mg Dimethylfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Dimethylfumarat Neuraxpharm 120 mg

Gelatine-Hartkapseln, Länge: 19 mm, mit weißem Unterteil und hellgrünem Ober-
teil, mit dem Aufdruck „120 mg“ auf dem
Unterteil.

Dimethylfumarat Neuraxpharm 240 mg

Gelatine-Hartkapseln, Länge: 23 mm, hell-
grün, mit dem Aufdruck „240 mg“ auf dem
Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Dimethylfumarat Neuraxpharm wird zur
Behandlung von erwachsenen Patienten
sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jah-
ren mit schubförmig remittierender Multi-
pler Sklerose (RRMS) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines
Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung
in der Behandlung von Multipler Sklerose
besitzt.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zwei-
mal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis
auf die empfohlene Erhaltungsdosis von
240 mg zweimal täglich erhöht werden
(siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis
versäumt hat, darf nicht die doppelte Dosis
eingenommen werden. Der Patient darf nur
dann die versäumte Dosis nachträglich ein-
nehmen, wenn zwischen den Einnahmen
ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden liegt.
Ansonsten sollte der Patient bis zur nächs-
ten geplanten Dosisaufnahme warten.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf
120 mg zweimal täglich kann das Auftre-
ten von Hitzegefühl und gastrointestinales
Nebenwirkungen reduzieren. Die empfoh-
lene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal
täglich sollte innerhalb eines Monats wie-
deraufgenommen werden.

Dimethylfumarat Neuraxpharm sollte
zusammen mit einer Mahlzeit eingenom-
men werden (siehe Abschnitt 5.2). Für

die Patienten, die unter Hitzegefühl oder
gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden,
kann die Einnahme von Dimethylfumarat
Neuraxpharm zusammen mit einer Mahl-
zeit die Verträglichkeit verbessern (siehe
Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Besondere Patientengruppen
Ältere Menschen:

Klinische Studien zu Dimethylfumarat
umfassten eine begrenzte Anzahl von Pati-
enten im Alter von 55 Jahren und älter und
schlossen keine ausreichende Anzahl von
Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
ein, um feststellen zu können, ob diese
anders als jüngere Patienten auf das Arznei-
mittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Auf-
grund der Wirkungsweise des Wirkstoffs
gibt es keine theoretische Begründung für
eine erforderliche Dosisanpassung bei älte-
ren Patienten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen:

Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit
Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
nicht untersucht. Auf der Grundlage kli-
nischer Pharmakologiestudien sind keine
Dosisanpassungen erforderlich (siehe
Abschnitt 5.2). Bei der Behandlung von
Patienten mit schweren Nieren- oder Leber-
funktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt
(siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung ist bei erwachsenen Pati-
enten sowie bei Kindern und Jugendlichen ab
13 Jahren gleich.

Zurzeit vorliegende Daten werden in
Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.
Für Kinder im Alter von 10 - 12 Jahren liegen
nur begrenzte Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dime-
thylfumarat bei Kindern unter 10 Jahren ist
bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt
werden. Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht
zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder
gekaut werden, da der magensaftresisten-
te Überzug des Granulats eine Reizung
des Magens verhindert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten
sonstigen Bestandteile.

Vermutete oder bestätigte progressive
multifokale Leukenzephalopathie (PML).

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**
Blut-/Laboruntersuchungen

In klinischen Studien wurden bei Patienten,
die mit Dimethylfumarat behandelt wurden,
Veränderungen der Laborwerte der Niere
beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klini-
sche Bedeutung dieser Veränderungen ist
nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nie-
renfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-

Stickstoff und Urinrest) vor Behandlungsbe-
ginn, sowie nach einer Behandlungsdauer
von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis
12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu
überprüfen. Die Behandlung mit Dime-
thylfumarat kann zu einem arzneimittel-
bedingten Leberschaden, einschließlich
eines Leberenzymanstiegs (≥ 3 des oberen
Normwerts (ULN)) und eines Anstiegs des
Gesamtbilirubinspiegels (≥ 2 ULN), führen.
Das Eintreten der Leberschädigung kann
unmittelbar, nach mehreren Wochen oder
später sein. Nach Absetzen der Behandlung
wurde ein Rückgang der Nebenwirkungen
beobachtet. Eine Überprüfung der Amino-
transferasen im Serum (z. B. Alaninamino-
transferase (ALT), Aspartataminotrans-
ferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspie-
gels wird vor Behandlungsbeginn sowie
während der Behandlung, wenn klinisch
indiziert, empfohlen.

Patienten, die mit Dimethylfumarat behan-
delt werden, können eine Lymphopenie
entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der
Einleitung einer Behandlung mit Dimethyl-
fumarat muss ein aktuelles großes Blut-
bild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt
werden.

Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der
Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Thera-
pie mit Dimethylfumarat eine umfassende
Abklärung möglicher Ursachen durchge-
führt werden. Dimethylfumarat wurde bei
Patienten mit vorbestehender niedriger
Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei
der Behandlung dieser Patienten ist Vor-
sicht geboten. Dimethylfumarat darf nicht
bei Patienten mit schwerer Lymphopenie
(Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$) ange-
wendet werden.

Nach Beginn der Therapie muss alle
3 Monate ein großes Blutbild, einschließ-
lich Lymphozyten, bestimmt werden.

Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines
erhöhten Risikos für eine progressive mul-
tifokale Leukenzephalopathie (PML) ist bei
Patienten mit Lymphopenie angeraten, und
zwar wie folgt:

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer
Lymphopenie (Lymphozytenzahl $< 0,5 \times$
 $10^9/l$) über einen Zeitraum von mehr als
6 Monaten sollte Dimethylfumarat auf-
grund eines erhöhten PML-Risikos abge-
setzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger
Reduktion der absoluten Lymphozyten-
werte von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times$
 $10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als
6 Monaten sollten Nutzen und Risiko
der Dimethylfumarat-Behandlung erneut
überprüft werden.
- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten
unterhalb der unteren Normgrenze
(Lower Limit of Normal; LLN) gemäß
dem Referenzbereich des untersuchen-
den Labors wird eine regelmäßige Kon-
trolle der absoluten Lymphozytenzahlen
empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das
individuelle PML-Risiko erhöhen könn-
ten, sollten berücksichtigt werden (siehe
Unterabschnitt über PML unten).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Dimethylfumarat nach Absetzen der Therapie nach einer klinischen Beurteilung getroffen werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Vor Einleitung der Therapie mit Dimethylfumarat sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen. Die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen sollte gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer erhöhten Wachsamkeit kann die MRT-Bildgebung bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine PML vermutet wird, in Betracht gezogen werden. Liegt ein klinischer Verdacht auf PML vor, so sollte unverzüglich eine MRT-Untersuchung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten wurden Fälle von PML gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. Fälle von PML sind unter Dimethylfumarat und anderen Fumarat-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer Lymphopenie (Lymphozytenwerte unterhalb der unteren Normgrenze) aufgetreten. Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko unter Dimethylfumarat zu erhöhen, doch auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie kann das Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die im Rahmen einer Lymphopenie möglicherweise zu einem erhöhten PML-Risiko beitragen, sind u. a.:

- Die Dauer der Dimethylfumarat-Therapie. Die PML-Fälle traten nach ca. 1 bis 5 Jahren der Behandlung auf, obwohl der genaue Zusammenhang mit der Behandlungsdauer unbekannt ist.
- Eine deutliche Abnahme der CD4⁺- und insbesondere der CD8⁺-T-Zellzahlen, die eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen (siehe Abschnitt 4.8) und
- eine vorherige immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie (siehe unten).

Ärzte sollten ihre Patienten beurteilen, um festzustellen, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist Dimethylfumarat abzusetzen und entsprechende diagnostische Untersuchungen sind durchzuführen, einschließlich Nachweis von JCV-DNA in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, schreiten im Laufe von Tagen bis Wochen fort und umfassen eine progrediente Schwäche einer Körperhälfte oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und vom Patienten eventuell nicht wahrgenommen werden. Außerdem sollten die Patienten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten nicht bemerkt werden.

PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit von anti-JCV-Antikörpertests vom Serum bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Außerdem muss auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalen Lymphozytenzahlen) die Möglichkeit einer späteren JCV-Infektion nicht ausschließt.

Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Dimethylfumarat dauerhaft abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Dimethylfumarat durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Dimethylfumarat untersucht haben. Eine vorherige immunsuppressive Therapie kann zur Entwicklung einer PML bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beitragen.

PML-Fälle traten bei Patienten auf, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden, bei dem PML ein bekanntes Risiko ist. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass Fälle von PML, die kurz nach dem Absetzen von Natalizumab auftreten, möglicherweise keine Lymphopenie aufweisen.

Des Weiteren trat ein Großteil der bestätigten PML-Fälle bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten mit einer vorherigen immunmodulierenden Behandlung auf.

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Dimethylfumarat sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Dimethylfumarat-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegefühl

In klinischen Studien berichteten 34 % der Patienten unter Dimethylfumarat über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzfristige Behandlung mit 75 mg Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug kann bei Patienten von Nutzen sein, die von einem nicht tolerierbaren Hitzegefühl betroffen sind (siehe Abschnitt 4.5). In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden waren das Auftreten und der Schweregrad des Hitzegefühls während der Einnahmedauer verringert.

In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Dimethylfumarat schwerwiegende Hitzegefühlssymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen handelte. Diese Ereignisse waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegefühlssymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Anaphylaktische Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoider Reaktion nach Einnahme von Dimethylfumarat berichtet. Symptome können Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag oder Urtikaria umfassen. Der Mechanismus, der Dimethylfumarat-induzierte Anaphylaxie ist unbekannt. In der Regel treten diese Reaktionen nach der ersten Einnahme auf, können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten und schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Dimethylfumarat zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Dimethylfumarat bzw. Placebo

vergleichbar. Aufgrund der immunmodulierenden Eigenschaften von Dimethylfumarat (siehe Abschnitt 5.1) sollte jedoch, falls der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ein Aussetzen der Behandlung mit Dimethylfumarat in Erwägung gezogen werden. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten, die Dimethylfumarat erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Dimethylfumarat erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

Bei Patienten mit Lymphozytenwerten $< 0,8 \times 10^9/l$ oder $< 0,5 \times 10^9/l$ (siehe Abschnitt 4.8) wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt PML).

Herpes zoster - Infektionen

Im Zusammenhang mit Dimethylfumarat sind Fälle von Herpes zoster aufgetreten. Die Mehrzahl der Fälle war nicht schwerwiegend. Es wurden jedoch auch schwerwiegende Fälle, darunter disseminierte Herpes zoster - Infektion, Herpes zoster ophthalmicus, Herpes zoster oticus, neurologische Herpes zoster - Infektion, Herpeszoster-Meningoenzephalitis und Herpeszoster-Meningomyelitis, berichtet. Diese Ereignisse können jederzeit während der Behandlung auftreten. Überwachen Sie Patienten, die Dimethylfumarat einnehmen, auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist es ratsam, bis zum Abklingen der Infektion auf eine Behandlung mit Dimethylfumarat zu verzichten (siehe Abschnitt 4.8).

Einleitung der Behandlung

Die Behandlung mit Dimethylfumarat muss schrittweise begonnen werden, um das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Fanconi-Syndrom

Es wurden Fälle des Fanconi-Syndroms für ein Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Dimethylfumarat-Behandlung sind wichtig, um das Entstehen einer Niereninsuffizienz und Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progres-

sion kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie für Erwachsene, da das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen qualitativ ähnlich ist. Zu den quantitativen Unterschieden im Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.

Die Langzeitsicherheit von Dimethylfumarat bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dimethylfumarat wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immun-suppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfempfehlungen kann während der Dimethylfumarat-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose entwickelten Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich behandelt wurden ($n = 38$) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate erhielten ($n = 33$), eine vergleichbare Immunantwort (definiert als einen ≥ 2 -fachen Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titers infolge der Impfung) gegen Tetanustoxoid (Recall-Antigen) und einen konjugierten Meningokokken-C-Polysaccharid-Impfstoff (Neoantigen), während die Immunantwort auf verschiedene Serotypen eines unkonjugierten 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (T-Zell-unabhängiges Antigen) in beiden Behandlungsgruppen variierte. Eine positive Immunantwort, definiert als eine ≥ 4 -fache Zunahme des Antikörper-Titers gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig

geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Dimethylfumarat einnehmen, vor. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Dimethylfumarat nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potentielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.

Während der Behandlung mit Dimethylfumarat sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungsrisiken wurden in *In-vitro*-CYP-Inhibitions- und Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (ein Primärmetabolit des Dimethylfumarats) nicht festgestellt.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatirameracetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht.

Ergebnisse von Studien an gesunden freiwilligen Probanden deuten darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden veränderte die Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor Dimethylfumarat über eine Einnahmedauer von 4 Tagen bzw. von 4 Wochen das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht. Mögliche Risiken im Zusammenhang mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie sollten vor der gleichzeitigen Gabe von Dimethylfumarat bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Betracht gezogen werden. Eine langfristige (> 4 Wochen) kontinuierliche Anwendung von Acetylsalicylsäure wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten unter Dimethylfumarat erhöhen (siehe Abschnitt 4.4, Blut-/Laboruntersuchungen).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber

Dimethylfumarat nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 Vol.-% Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach Einnahme von Dimethylfumarat vermieden werden, da Alkohol die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen kann. *In-vitro*-CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Dimethylfumarat und oralen Kontrazeptiva. In einer *In-vivo*-Studie führte die gleichzeitige Gabe von Dimethylfumarat und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Norgestimat und Ethinylestradiol) zu keiner relevanten Veränderung der Exposition des oralen Kontrazeptivums. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva, die andere Progestogene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Dimethylfumarat auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dimethylfumarat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dimethylfumarat sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dimethylfumarat verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass Dimethylfumarat mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dimethylfumarat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Studien keine Wirkungen von Dimethylfumarat festgestellt, die diese Fähigkeit potentiell beeinflussen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Dimethylfumarat weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz $> 1\%$) führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 2.513 Patienten Dimethylfumarat für eine Dauer von bis zu 12 Jahren, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 11.318 Person Jahren. Insgesamt 1.169 Patienten erhielten mindestens 5 Jahre lang eine Behandlung mit Dimethylfumarat und 426 Patienten erhielten mindestens 10 Jahre lang eine Behandlung mit Dimethylfumarat. Die in unkontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen entsprechen den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle (siehe auf Seite 5) sind Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Spontanmeldungen stammen.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hitzegefühl:

In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Dimethylfumarat im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 4 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (Flushing) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats), und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Dimethylfumarat auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Dimethylfumarat die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der Patienten unter Dimethylfumarat (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Gastrointestinaltrakt:

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) war bei Patienten unter Dimethylfumarat im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats), und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Dimethylfumarat auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Dimethylfumarat brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktion:

Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten hepatische Transaminase-Werte auf, die $<$ dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase auf das ≥ 3 -fache des ULN wurden jeweils bei 5 % bzw.

| Systemorganklassen gemäß MedDRA | Nebenwirkung | Häufigkeitskategorie |
|--|---|----------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Gastroenteritis | Häufig |
| | Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) | Nicht bekannt |
| | Herpes zoster | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Lymphopenie | Häufig |
| | Leukopenie | Häufig |
| | Thrombozytopenie | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | Gelegentlich |
| | Anaphylaxie | Nicht bekannt |
| | Dyspnoe | Nicht bekannt |
| | Hypoxie | Nicht bekannt |
| | Hypotonie | Nicht bekannt |
| | Angioödem | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Brennen | Häufig |
| Gefäßerkrankungen | Hitzegefühl | Sehr häufig |
| | Hitzewallung | Häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Rhinorrhoe | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhoe | Sehr häufig |
| | Übelkeit | Sehr häufig |
| | Schmerzen Oberbauch | Sehr häufig |
| | Abdominalschmerz | Sehr häufig |
| | Erbrechen | Häufig |
| | Dyspepsie | Häufig |
| | Gastritis | Häufig |
| | Gastrointestinale Erkrankung | Häufig |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Aspartataminotransferase erhöht | Häufig |
| | Alaninaminotransferase erhöht | Häufig |
| | Arzneimittelbedingter Leberschaden | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Pruritus | Häufig |
| | Ausschlag | Häufig |
| | Erythem | Häufig |
| | Alopezie | Häufig |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Proteinurie | Häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Wärmegefühl | Häufig |
| Untersuchungen | Ketonkörper im Urin | Sehr häufig |
| | Albumin im Urin nachweisbar | Häufig |
| | Leukozytenzahl erniedrigt | Häufig |

2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei unter 1 % und waren bei Patienten unter Dimethylfumarat oder Placebo vergleichbar. In placebokontrollierten Studien wurden keine Erhöhungen der Transaminasen auf das ≥ 3 -Fache des ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das > 2 -Fache des ULN beobachtet.

Leberenzym erhöhungen und Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (Erhöhungen der Transaminasen auf das ≥ 3 -Fache des ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das

> 2 -Fache des ULN) wurden nach der Zulassung während der Behandlung mit Dimethylfumarat berichtet. Die Werte normalisierten sich wieder nach dem Absetzen der Behandlung.

Lymphopenie:

In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Dimethylfumarat verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30 % des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben

innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen $< 0,5 \times 10^9/l$ wurden bei < 1 % der mit Placebo behandelten Patienten und 6 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ wurden bei einem Patienten unter Dimethylfumarat und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

In (kontrollierten und nicht-kontrollierten) klinischen Studien wiesen 41 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten eine Lymphopenie auf (in diesen Studien definiert als Werte $< 0,91 \times 10^9/l$). Eine leichte Lymphopenie (Werte $\geq 0,8 \times 10^9/l$ bis $< 0,91 \times 10^9/l$) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte $< 0,5 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 2 % der Patienten beobachtet. In der Gruppe mit schwerer Lymphopenie blieb die Mehrheit der Lymphozytenwerte bei fortgesetzter Behandlung bei $< 0,5 \times 10^9/l$.

Darüber hinaus war in einer unkontrollierten, prospektiven Studie nach Markteinführung in Woche 48 der Behandlung mit Dimethylfumarat ($n = 185$) die Anzahl der CD4⁺-T-Zellen bei bis zu 37 % bzw. 6 % der Patienten mäßig ($\geq 0,2 \times 10^9/l$ bis $< 0,4 \times 10^9/l$) bzw. stark ($< 0,2 \times 10^9/l$) zurückgegangen, während die CD8⁺-T-Zellen bei bis zu 59 % der Patienten häufiger um Werte $< 0,2 \times 10^9/l$ und bei 25 % der Patienten um Werte $< 0,1 \times 10^9/l$ verringert wurden. In kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien wurden Patienten, die die Dimethylfumarat-Therapie mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) abbrachen, auf eine Erholung der Lymphozytenwerte bis zur LLN überwacht (siehe Abschnitt 5.1).

Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen:

Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV), die eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine PML kann tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen. In einer der klinischen Studien entwickelte ein Patient unter der Einnahme von Dimethylfumarat eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie (Lymphozytenzahlen überwiegend $< 0,5 \times 10^9/l$ über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ($> 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$ gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.

In einigen PML-Fällen, bei denen die T-Zell-Subpopulation zum Zeitpunkt der PML-Diagnose bestimmt wurde, waren die CD8⁺-T-Zellzahlen auf $< 0,1 \times 10^9/l$ gesunken, wobei die Abnahme bei den CD4⁺-T-Zellzahlen variierte (im Bereich von $< 0,05$ bis

0,5 × 10⁹/l) und eher der Gesamtschwere der Lymphopenie-Erkrankung entsprach (< 0,5 × 10⁹/l bis < LLN). Demnach war der CD4⁺/CD8⁺-Quotient bei diesen Patienten erhöht.

Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Dimethylfumarat zu erhöhen, allerdings traten auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie Fälle von PML auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten mit > 50 Jahren auf.

Bei der Anwendung von Dimethylfumarat wurde über Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In einer laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1.736 MS-Patienten mit Dimethylfumarat behandelt werden, zeigten ca. 5 % der Patienten ein oder mehrere Herpes-zoster-Ereignisse, die mehrheitlich leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten Patienten, darunter auch diejenigen, die eine schwerwiegende Herpes zoster-Infektion durchmachten, wiesen Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten mit Lymphozytenwerten unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach Markteinführung gemeldeten Herpes zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Behandlung an. Es liegen nur begrenzte Daten zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC) bei Patienten mit Herpes-zoster-Infektionen nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige (≥ 0,5 × 10⁹/l bis < 0,8 × 10⁹/l) oder schwere Lymphopenie (< 0,5 × 10⁹/l bis 0,2 × 10⁹/l) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laboranomalien:

In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Patienten unter Dimethylfumarat (45 %) höher verglichen mit Placebo-Patienten (10 %). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.

Die Spiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D sanken bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Rückgang ab Ausgangswert im Jahr 2 von 25 % versus 15 %) und die Spiegel des Parathormons (PTH) stiegen bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Anstieg ab Ausgangswert im Jahr 2 von 29 % versus 15 %). Die durchschnittlichen Werte für beide Parameter blieben innerhalb normaler Grenzen.

Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

In einer 96-wöchigen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt

von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Studienkollektiv, n = 78) erschien das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie das, welches zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Das Design der klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen unterschied sich von den placebokontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen. Daher kann ein Einfluss des klinischen Studiendesigns auf die zahlenmäßigen Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen zwischen Kindern und Jugendlichen und der Erwachsenenpopulation nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger (≥ 10 %) berichtet als bei Erwachsenen:

- Kopfschmerzen wurden bei 28 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten bzw. bei 36 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 74 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten bzw. bei 31 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden Abdominalschmerz und Erbrechen unter der Dimethylfumarat-Behandlung am häufigsten berichtet.
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 32 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten bzw. bei 11 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden oropharyngeale Schmerzen und Husten unter Dimethylfumarat am häufigsten berichtet.
- Dysmenorrhoe wurde bei 17 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patientinnen bzw. bei 7 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patientinnen berichtet.

In einer kleinen 24-wöchigen offenen, nicht-kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Sicherheitskollektiv, n = 22) mit einer anschließenden 96-wöchigen Verlängerungsstudie (240 mg zweimal täglich, Sicherheitskollektiv, n = 20) erschien das Sicherheitsprofil ähnlich wie das, welches bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter von 10 - 12 Jahren vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle von Überdosierung mit Dimethylfumarat berichtet. Die in diesen Fällen beschriebenen Symptome stimmten mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Dimethylfumarat überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Dimethylfumarat zu erhöhen, noch ist ein Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX07

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, durch den Dimethylfumarat die therapeutischen Wirkungen bei Multipler Sklerose ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Dimethylfumarat-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt werden. Es wurde nachgewiesen, dass Dimethylfumarat Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert (z. B. NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1; [NQO1]).

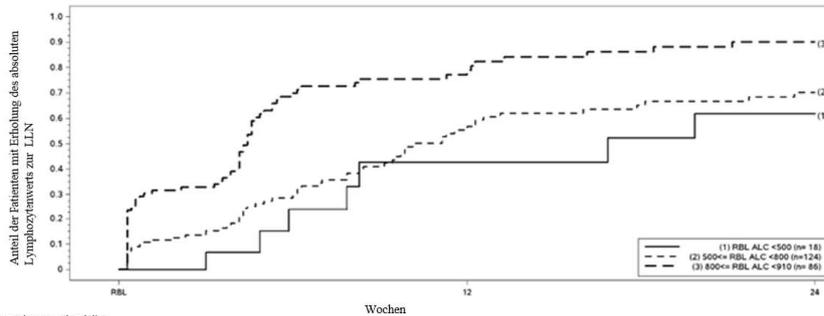
Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf das Immunsystem:

In präklinischen und klinischen Studien zeigte Dimethylfumarat entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften. Dimethylfumarat und Monomethylfumarat, der Hauptmetabolit von Dimethylfumarat, reduzierten in präklinischen Modellen signifikant die Immunzellaktivierung und die nachfolgende Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen als Reaktion auf Entzündungsstimuli. In klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten beeinflusste Dimethylfumarat die Lymphozytenphänotypen, indem die Profile der entzündungsfördernden Zytokine (T_H1, T_H17) runterreguliert wurden und eine entzündungshemmende Produktion (T_H2) begünstigten.

Dimethylfumarat zeigte eine therapeutische Wirkung auf mehrere Modelle entzündlicher und neuroentzündlicher Schädigungen. In Studien der Phase III an MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM und

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit einer Erholung auf ≥ 910 Zellen/mm³ LLN vom Ausgangswert für die Erholung (RBL)



Anzahl von Patienten mit Risiko

| | | | |
|--|-----|----|----|
| RBL: ALC < 500 Zellen/mm ³ | 18 | 6 | 4 |
| RBL: ALC ≥ 500 bis < 800 Zellen/mm ³ | 124 | 33 | 17 |
| RBL: ALC ≥ 800 bis < 910 Zellen/mm ³ | 86 | 12 | 4 |

Tabelle 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit leichter Lymphopenie bei Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

| Anzahl von Patienten mit leichter Lymphopenie ^a mit Risiko | Baseline N = 86 | Woche 12 N = 12 | Woche 24 N = 4 |
|---|--------------------|----------------------|----------------------|
| Anteil, der die LLN erreichen wird (95% KI) | | 0,81 (0,71; 0,89) | 0,90 (0,81; 0,96) |

^a Patienten mit ALC < 910 und ≥ 800 Zellen/mm³ bei RBL, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

Tabelle 2: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit mäßiger Lymphopenie bei der Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

| Anzahl von Patienten mit mäßiger Lymphopenie ^a mit Risiko | Baseline N = 124 | Woche 12 N = 33 | Woche 24 N = 17 |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|
| Anteil, der die LLN erreichen wird (95 % KI) | | 0,57 (0,46; 0,67) | 0,70 (0,60; 0,80) |

^a Patienten mit ALC < 800 und ≥ 500 Zellen/mm³ bei RBL, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

Tabelle 3: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit schwerer Lymphopenie bei der Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

| Anzahl von Patienten mit schwerer Lymphopenie ^a mit Risiko | Baseline N = 18 | Woche 12 N = 6 | Woche 24 N = 4 |
|---|--------------------|----------------------|----------------------|
| Anteil, der die LLN erreichen wird (95% KI) | | 0,43 (0,20; 0,75) | 0,62 (0,35; 0,88) |

^a Patienten mit ALC < 500 Zellen/mm³ bei RBL, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie.

ENDORSE) verringerte sich bei Behandlung mit Dimethylfumarat die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Durchschnitt um ungefähr 30 % des Ausgangswerts im Verlauf des ersten Jahres mit nachfolgendem Plateau. In diesen Studien wurden Patienten, die die Dimethylfumarat-Therapie mit Lymphozytenzahlen unterhalb der LLN (910 Zellen/mm³) abbrachen, auf eine Erholung der Lymphozytenzahlen bis zur LLN beobachtet.

Abbildung 1 zeigt den Anteil der Patienten, die nach der Kaplan-Meier-Methode schätzungsweise die LLN ohne anhaltende schwere Lymphopenie erreichen. Der Ausgangswert für die Erholung (RBL, *recovery baseline*) war definiert als der letzte absolute Lymphozytenwert (ALC) während der Behandlung vor dem Abset-

zen von Dimethylfumarat. Die geschätzten Anteile der Patienten, die eine Erholung auf LLN (absoluter Lymphozytenwert $\geq 0,9 \times 10^9/l$) bis Woche 12 und Woche 24 und beim Ausgangswert für die Erholung (RBL) eine leichte, mäßige oder schwere Lymphopenie hatten, sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Der Standardfehler des Kaplan-Meier-Schätzers zur Schätzung der Überlebensfunktion wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.

Siehe Abbildung 1 und Tabellen 1 bis 3.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien über 2 Jahre (DEFINE mit 1.234 Patienten und CONFIRM mit 1.417 Patienten) mit Patienten mit

schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) durchgeführt. Patienten mit progressiven MS-Verlaufsformen waren nicht in diesen Studien eingeschlossen.

Wirksamkeit (siehe Tabelle auf Seite 8) und Sicherheit wurden bei den Patienten anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Grade 0 bis einschließlich 5 nachgewiesen, die im Jahr vor der Randomisierung mindestens 1 Schub hatten, oder in den 6 Wochen vor der Randomisierung einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns unterzogen wurden, die mindestens eine Gadolinium (Gd⁺)-aufnehmende Läsion aufzeigte. Die CONFIRM-Studie umfasste einen Auswerter-verblindeten (d. h. der Studienarzt/Prüfartz, der das Ansprechen auf die Studienbehandlung beurteilt, war verblindet) Glatirameracetat-Referenzkomparator.

In der DEFINE-Studie wiesen die Patienten folgende mediane Baseline-Charakteristiken auf: Alter 39 Jahre, Krankheitsdauer 7,0 Jahre, EDSS-Grad 2,0. Darüber hinaus zeigten 16 % der Patienten einen EDSS-Grad > 3,5, 28 % hatten ≥ 2 Schübe im Vorjahr und 42 % hatten vorher schon andere zugelassene MS-Therapien erhalten. In der MRT-Kohorte hatten 36 % der Patienten, die der Studie beitraten Gd⁺-Läsionen bei Baseline (Durchschnitt der Gd⁺-Läsionen: 1,4).

In der CONFIRM-Studie wiesen die Patienten folgende mediane Baseline-Charakteristiken auf: Alter 37 Jahre, Krankheitsdauer 6,0 Jahre, EDSS-Grad 2,5. Darüber hinaus zeigten 17 % der Patienten einen EDSS-Grad > 3,5, 32 % hatten ≥ 2 Schübe im Vorjahr und 30 % hatten vorher schon andere zugelassene MS-Therapien erhalten. In der MRT-Kohorte hatten 45 % der Patienten, die der Studie beitraten Gd⁺-Läsionen bei Baseline (Durchschnitt der Gd⁺-Läsionen: 2,4).

Im Vergleich zu Placebo wiesen Patienten unter Dimethylfumarat eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verminderung auf hinsichtlich: des primären Endpunkts in der DEFINE-Studie, des Anteils der Patienten mit Schüben nach 2 Jahren; und des primären Endpunkts in der CONFIRM-Studie, der jährlichen Schubrate (ARR, *annualised relapse rate*) über 2 Jahre.

In der CONFIRM-Studie betrug die ARR für Glatirameracetat 0,286 und die für Placebo 0,401. Dies entspricht einer Reduzierung von 29 % ($p = 0,013$) und ist im Einklang mit den genehmigten Verschreibungsinformationen.

Siehe Tabelle auf Seite 8.

In eine offene, nicht-kontrollierte Verlängerungsstudie über 8 Jahre (ENDORSE) wurden 1.736 geeignete RRMS-Patienten aus den Zulassungsstudien (DEFINE und CONFIRM) aufgenommen. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Dimethylfumarat bei Patienten mit RRMS. Von den 1.736 Patienten wurde etwa die Hälfte (909, 52 %) 6 Jahre oder länger behandelt. 501 Patienten wur-

| | DEFINE | | CONFIRM | | |
|--|---------------|--|----------------|--|----------------------|
| | Placebo | Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich | Placebo | Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich | Glatirameracetat |
| Klinische Endpunkte^a | | | | | |
| Anzahl der Patienten | 408 | 410 | 363 | 359 | 350 |
| jährliche Schubrate | 0,364 | 0,172*** | 0,401 | 0,224*** | 0,286* |
| Rate Ratio (95 % KI) | | 0,47 (0,37, 0,61) | | 0,56 (0,42, 0,74) | 0,71 (0,55, 0,93) |
| Anteil mit Schüben | 0,461 | 0,270*** | 0,410 | 0,291** | 0,321** |
| Hazard-Ratio (95 % KI) | | 0,51 (0,40, 0,66) | | 0,66 (0,51, 0,86) | 0,71 (0,55, 0,92) |
| Anteil mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression | 0,271 | 0,164** | 0,169 | 0,128# | 0,156# |
| Hazard-Ratio (95 % KI) | | 0,62 (0,44, 0,87) | | 0,79 (0,52, 1,19) | 0,93 (0,63, 1,37) |
| Anteil mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression | 0,169 | 0,128# | 0,125 | 0,078# | 0,108# |
| Hazard-Ratio (95 % KI) | | 0,77 (0,52, 1,14) | | 0,62 (0,37, 1,03) | 0,87 (0,55, 1,38) |
| MRT-Endpunkte^b | | | | | |
| Anzahl der Patienten | 165 | 152 | 144 | 147 | 161 |
| Durchschn. (mittlere) Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen über 2 Jahre | 16,5 (7,0) | 3,2 (1,0)*** | 19,9 (11,0) | 5,7 (2,0)*** | 9,6 (3,0)*** |
| Durchschn. Ratio Läsion (95 % KI) | | 0,15 (0,10, 0,23) | | 0,29 (0,21, 0,41) | 0,46 (0,33, 0,63) |
| Durchschn. (mittlere) Anzahl von Gd+-Läsionen nach 2 Jahren | 1,8 (0) | 0,1 (0)*** | 2,0 (0,0) | 0,5 (0,0)*** | 0,7 (0,0)** |
| Quotenverhältnis (Odds Ratio) (95 % KI) | | 0,10 (0,05, 0,22) | | 0,26 (0,15, 0,46) | 0,39 (0,24, 0,65) |
| Durchschn. (mittlere) Anzahl neuer T1-hypointenser Läsionen über 2 Jahre | 5,7 (2,0) | 2,0 (1,0)*** | 8,1 (4,0) | 3,8 (1,0)*** | 4,5 (2,0)** |
| Durchschn. Ratio Läsion (95 % KI) | | 0,28 (0,20, 0,39) | | 0,43 (0,30, 0,61) | 0,59 (0,42, 0,82) |

^a Alle Analysen der klinischen Endpunkte waren Intention-to-treat-Analysen; ^b MRT-Analyse in MRT-Kohorte

* P-Wert < 0,05; ** P-Wert < 0,01; *** P-Wert < 0,0001; # nicht statistisch signifikant

den in allen 3 Studien kontinuierlich mit Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich behandelt, und 249 Patienten, die in der DEFINE- und CONFIRM-Studie zuvor mit Placebo behandelt worden waren, erhielten in der ENDORSE-Studie eine Therapie mit 240 mg zweimal täglich. Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit zweimal täglicher Gabe erhielten, wurden bis zu 12 Jahre lang behandelt.

In der ENDORSE-Studie hatte mehr als die Hälfte aller Patienten, die mit Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich behandelt wurden, keinen Rückfall. Bei Patienten, die in allen 3 Studien kontinuierlich zweimal täglich behandelt wurden, betrug die bereinigte ARR in der DEFINE- und CONFIRM-Studie 0,187 (95 % KI: 0,156; 0,224) und in der ENDORSE-Studie 0,141 (95 % KI: 0,119; 0,167). Bei Patienten, die zuvor mit Placebo behandelt wurden, sank die bereinigte ARR von 0,330 (95 % KI: 0,266; 0,408) in der DEFINE- und CONFIRM-Studie auf 0,149 (95 % KI: 0,116; 0,190) in der ENDORSE-Studie.

In der ENDORSE-Studie hatte die Mehrheit der Patienten (> 75 %) keine bestätigte Behinderungsprogression (gemessen als andauernde Behinderungsprogression

über 6 Monate). Die gepoolten Ergebnisse aus den drei Studien zeigten, dass die mit Dimethylfumarat behandelten Patienten konsistente und niedrige Raten einer bestätigten Behinderungsprogression mit einem leichten Anstieg der mittleren EDSS-Werte in der ENDORSE-Studie aufwiesen. MRT-Untersuchungen (bis Jahr 6, einschließlich 752 Patienten, die zuvor in die MRT-Kohorte der DEFINE- und CONFIRM-Studie aufgenommen worden waren) zeigten, dass die Mehrheit der Patienten (etwa 90 %) keine Gd-aufnehmenden Läsionen aufwies. Die jährliche bereinigte durchschnittliche Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2- und neuer T1-Läsionen blieb über die 6 Jahre hinweg niedrig.

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität:

In der DEFINE- und CONFIRM-Studie wurde in einer Patientensubgruppe mit hoher Krankheitsaktivität ein konstanter Behandlungseinfluss auf Schübe beobachtet, während die Auswirkung auf die Zeit bei 3-monatiger anhaltender Behinderungsprogression nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Aufgrund des Studiendesigns wurde eine hohe Krankheitsaktivität definiert als:

- Patienten mit 2 oder mehr Schüben in einem Jahr und mit einer oder mehreren Gd-aufnehmenden Läsionen im MRT des Gehirns (n = 42 bei DEFINE, n = 51 bei CONFIRM), oder
- Patienten, die nicht auf eine vollständige und angemessene Beta-Interferon-Verabreichung ansprachen (mindestens ein Behandlungsjahr) mit mindestens 1 Schub im Vorjahr unter Therapie und mindestens 9 T2-hyperintensen Läsionen im MRT des Gehirns oder mindestens 1 Gd-aufnehmende Läsion, oder Patienten mit einer unveränderten bzw. erhöhten Schubrate im Vorjahr im Vergleich zu den vorhergehenden 2 Jahren (n = 177 bei DEFINE; n = 141 bei CONFIRM).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei Kindern und Jugendlichen mit RRMS wurde in einer randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten (Interferon beta-1a) Parallelgruppen-Studie bei Patienten mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren untersucht. 150 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Dimethylfumarat (240 mg zweimal täglich oral) oder mit Interferon beta-1a (30 µg i.m. einmal wöchentlich) über 96 Wochen zugewiesen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten ohne neue oder sich neu vergrößernde T2-hyperintense Läsionen auf MRT-Aufnahmen des Gehirns in Woche 96. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Anzahl von neuen oder sich neu vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen auf MRT-Aufnahmen des Gehirns in Woche 96. Es wurden deskriptive Statistiken erstellt, da für den primären Endpunkt keine Bestätigungshypothese vorgesehen war.

Der Anteil von Patienten im *Intention-to-treat* (ITT)-Kollektiv ohne neue oder sich neu vergrößernde T2-Läsionen im MRT in Woche 96 im Vergleich zu Baseline betrug 12,8 % für Dimethylfumarat bzw. 2,8 % in der Interferon-beta-1a-Gruppe. Die mittlere Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen in Woche 96 im Vergleich zu Baseline, bereinigt um die Anzahl der T2-Läsionen und das Lebensalter bei Baseline (ITT-Kollektiv unter Ausschluss von Patienten ohne MRT-Daten), betrug 12,4 für Dimethylfumarat und 32,6 für Interferon beta-1a.

Die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Schubs lag am Ende des 96-wöchigen offenen Studienzeitraums bei 34 % in der Dimethylfumarat-Gruppe und bei 48 % in der Interferon-beta-1a-Gruppe.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 13 bis unter 18 Jahren), die Dimethylfumarat erhielten, entsprach qualitativ dem, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral angewendetes Dimethylfumarat wird durch Esterasen schnell präsystemisch hydrolysiert und wird in seinen aktiven Primärmetaboliten, Monomethylfumarat, umgewandelt. Dimethylfumarat ist nach der oralen Gabe von Dimethylfumarat Neuraxpharm im Plasma nicht quantifizierbar. Daher wurden alle pharmakokinetischen Analysen bezüglich Dimethylfumarat mit Monomethylfumarat-Konzentrationen im Plasma durchgeführt. Pharmakokinetische Daten wurden an Patienten mit Multipler Sklerose und gesunden Probanden erhoben.

Resorption

T_{max} von Monomethylfumarat beträgt 2 bis 2,5 Stunden. Da die Dimethylfumarat Neuraxpharm magensaftresistenten Hartkapseln ein Granulat enthalten, das mit einem magensaftresistenten Überzug geschützt ist, erfolgt die Resorption erst dann, wenn dieses den Magen verlassen hat (im Allgemeinen unter 1 Stunde). Nach einer oralen Gabe von 240 mg zweimal täglich mit einer Mahlzeit betrug bei Patienten mit Multipler Sklerose der mittlere Spitzenwert (C_{max}) 1,72 mg/l und die Gesamtexposition (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC) 8,02 h·mg/l. Insgesamt stiegen C_{max} und AUC ungefähr dosisproportional in den untersuchten Dosisbereichen (120 mg bis 360 mg). In Studien mit gesunden Probanden wurden als Teil eines Dosierungssche-

mas dreimal täglich zwei 240 mg-Dosen im Abstand von 4 Stunden verabreicht. Dies führte zu einer minimalen Expositionsakkumulation mit einem Anstieg der mittleren C_{max} von 12 % im Vergleich zur zweimal täglichen Dosierung (1,72 mg/l bei zweimal täglich gegenüber 1,93 mg/l bei dreimal täglich), ohne Auswirkung auf die Sicherheit.

Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Exposition von Dimethylfumarat. Aufgrund der besseren Verträglichkeit hinsichtlich Hitzegefühl oder gastro-intestinaler Nebenwirkungen sollte Dimethylfumarat jedoch mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 240 mg Dimethylfumarat variiert zwischen 60 l und 90 l. Die humane Plasmaproteinbindung von Monomethylfumarat schwankt üblicherweise zwischen 27 % und 40 %.

Biotransformation

Beim Menschen wird Dimethylfumarat weitgehend verstoffwechselt, wobei unter 0,1 % der Dosis als unverändertes Dimethylfumarat im Urin ausgeschieden wird. Es wird anfänglich durch Esterasen verstoffwechselt, die im Gastrointestinaltrakt, im Blut und in Geweben allgegenwärtig sind, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Eine Einzeldosis-Studie mit 240 mg ^{14}C -Dimethylfumarat identifizierte im menschlichen Plasma Glucose als prädominanten Metaboliten. Weitere zirkulierende Metaboliten waren Fumarsäure, Zitronensäure und Monomethylfumarat. Die nachgeschaltete Verstoffwechslung der Fumarsäure erfolgt durch den Zitronensäurezyklus mit Exhalation von CO_2 als primärem Eliminationsweg.

Elimination

Das Ausatmen von CO_2 stellt den Primärweg der Dimethylfumaratelimination dar, der 60 % der Dosis ausmacht. Elimination über die Nieren und den Stuhl stellen sekundäre Eliminationswege dar und machen 15,5 % bzw. 0,9 % der Dosis aus. Die terminale Halbwertszeit von Monomethylfumarat ist kurz (ungefähr 1 Stunde) und bei der Mehrzahl der Patienten ist nach 24 Stunden kein zirkulierendes Monomethylfumarat mehr vorhanden. Bei mehreren Dosen von Dimethylfumarat nach dem Behandlungsschema entstand keine Akkumulation des Ausgangswirkstoffs oder von Monomethylfumarat.

Linearität

Die Dimethylfumarat-Exposition steigt bei Einmal- und Mehrfachdosen im untersuchten Dosisbereich von 120 mg bis 360 mg ungefähr dosisproportional.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Basierend auf den Analysis of Variance (ANOVA) Ergebnissen ist das Körpergewicht bei Patienten mit RRMS die Hauptkovariate der Exposition (nach C_{max} und AUC), wirkte sich aber nicht auf die Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter aus, die in klinischen Studien beurteilt wurden.

Geschlecht und Alter hatten keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Dimethylfumarat. Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche:

Das pharmakokinetische Profil von 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich wurde in einer kleinen, offenen, nicht-kontrollierten Studie an jugendlichen Patienten mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren ($n = 21$) untersucht. Die Pharmakokinetik von Dimethylfumarat bei diesen Jugendlichen stimmte mit der zuvor bei erwachsenen Patienten beobachteten überein (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h·mg/l, was einer täglichen Gesamt-AUC von 7,24 h·mg/l entspricht).

Nierenfunktionsstörungen:

Da der Weg über die Nieren ein sekundärer Eliminationsweg für Dimethylfumarat ist, über den weniger als 16 % der verabreichten Dosis ausgeschieden wird, wurde keine Untersuchung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Leberfunktionsstörungen:

Da Dimethylfumarat und Monomethylfumarat durch Esterasen ohne Beteiligung des CYP450-Systems verstoffwechselt werden, wurde eine Beurteilung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in den Abschnitten zu Toxikologie und Reproduktionstoxizität unten beschriebenen Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Expositionen vergleichbar den klinischen Expositionen auf.

Mutagenese

Dimethylfumarat und Monomethylfumarat waren in einer Reihe von *In-vitro*-Untersuchungen negativ (Ames, Chromosomenaberration in Säugerzellen). Dimethylfumarat war im *In-vivo*-Mikronukleusassay bei Ratten negativ.

Karzinogenese

Studien zur Karzinogenität von Dimethylfumarat wurden an Mäusen und Ratten über einen Zeitraum bis zu 2 Jahren durchgeführt. Dimethylfumarat wurde oral mit Dosen von 25, 75, 200 und 400 mg/kg/Tag bei Mäusen und mit Dosen von 25, 50, 100 und 150 mg/kg/Tag bei Ratten verabreicht. Bei Mäusen stieg die Häufigkeit von Nierentubuluskarzinomen bei 75 mg/kg/Tag bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur

für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubuluskarzinomen und Leydig-Zell-Adenomen der Hoden bei 100 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die ungefähr der doppelten für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für das Risiko für den Menschen nicht bekannt.

Die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen und Karzinomen im nichtglandulären Magen (Vormagen) war bei Mäusen bei äquivalenter Exposition zur für den Menschen empfohlenen Dosis und bei Ratten bei Exposition unter der für den Menschen empfohlenen Dosis erhöht (basierend auf AUC). Der Vormagen von Nagetieren hat kein Pendant beim Menschen.

Toxikologie

Es wurden nichtklinische Studien an Nagetieren, Kaninchen und Affen durchgeführt, denen eine Dimethylfumarat-Suspension (Dimethylfumarat in 0,8 % Hydroxypropylmethylcellulose) mittels einer Sonde oral verabreicht wurde. In der chronischen Hundestudie wurde Dimethylfumarat oral als Kapsel verabreicht.

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Dimethylfumarat wurden bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Nierenveränderungen beobachtet. Bei allen Spezies wurde eine Regeneration der Nierentubuli-Epithelien beobachtet, was auf eine Schädigung hinweist. Bei Ratten mit einer lebenslangen Dosierung (2-Jahres-Studie) wurde eine Hyperplasie der Nierentubuli beobachtet. Bei Hunden, die 11 Monate lang eine tägliche orale Dosis von Dimethylfumarat erhielten, betrug der für kortikale Atrophie berechnete Abstand das 3-Fache der empfohlenen Dosis auf der Grundlage von AUC. Bei Affen, die 12 Monate lang eine tägliche orale Dosis von Dimethylfumarat erhielten, wurde Einzelzellularnekrose beim 2-Fachen der empfohlenen Dosis auf der Grundlage von AUC beobachtet.

Interstitielle Fibrose und kortikale Atrophie wurden beim 6-Fachen der empfohlenen Dosis auf der Grundlage von AUC beobachtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für den Menschen nicht bekannt.

Bei Ratten und Hunden wurde in den Hoden eine Degeneration des Samenepithels festgestellt. Diese Ergebnisse wurden bei Ratten bei ungefähr der empfohlenen Dosis und bei Hunden bei der 3-fachen empfohlenen Dosis festgestellt (AUC-Grundlage). Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für den Menschen nicht bekannt.

In Studien mit einer Dauer von 3 Monaten oder länger wurden im Vormagen von Mäusen und Ratten Plattenepithelhyperplasie und Hyperkeratose, Entzündung, Plattenepithelpapillome und -karzinome gefunden. Der Vormagen von Mäusen und Ratten hat kein Pendant beim Menschen.

Reproduktionstoxizität

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei männlichen Ratten von 75, 250 und 375 mg/kg/Tag vor und während der

Paarungszeit hatte bis zur höchsten getesteten Dosis (mindestens das Zweifache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage) keine Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit. Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei weiblichen Ratten von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit und bis zum Tag 7 der Gestation führte zu einer Verminderung der Anzahl der Brunstzyklen per 14 Tage und Erhöhung der Anzahl der Tiere mit verlängertem Diöstrus bei der höchsten getesteten Dosis (das Elf-fache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage). Diese Veränderungen wirkten sich jedoch nicht auf die Fertilität oder die Anzahl der erzeugten lebensfähigen Föten aus.

Es wurde nachgewiesen, dass Dimethylfumarat über die Plazentamembran in das fetale Blut von Ratten und Kaninchen gelangt, mit einem Verhältnis der Fötus- zu Mutterplasmakonzentration von 0,48 bis 0,64 bzw. 0,1. Bei Ratten oder Kaninchen wurden bei keiner Dimethylfumarat-Dosis Fehlbildungen beobachtet. Die orale Verabreichung von Dimethylfumarat mit Dosen von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag bei trächtigen Ratten während der Organogenese führte zu Nebenwirkungen beim Muttertier bei der 4-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage und zu einem niedrigen Fötusgewicht und verzögerter Ossifikation (Mittelfußknochen und Phalangen der Hintergliedmaßen) bei der 11-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage. Das niedrigere Fötusgewicht und die verzögerte Ossifikation wurden als sekundäre Auswirkung der Toxizität des Muttertiers erachtet (vermindertes Körpergewicht und verminderte Nahrungsaufnahme).

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei trächtigen Kaninchen während der Organogenese mit Dosen von 25, 75 und 150 mg/kg/Tag wirkten sich nicht auf die Entwicklung des Embryos/Fötus aus und führten zu einem verminderten Körpergewicht des Muttertiers bei der 7-fachen empfohlenen Dosis und zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate bei der 16-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage.

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei Ratten während der Trag- und Laktationszeit von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag führte zu einem niedrigeren Körpergewicht der F₁-Nachkommen und zu einer Verzögerung der sexuellen Reife bei männlichen F₁-Ratten bei der 11-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage. Es gab keine Auswirkungen auf die Fertilität der F₁-Nachkommen. Das niedrigere Körpergewicht der Nachkommen wurde als sekundäre Auswirkung der Toxizität des Muttertiers erachtet.

Zwei Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten mit täglicher oraler Verabreichung von Dimethylfumarat ab dem postnatalen Tag 28 (PND 28) bis einschließlich zum PND 90 - 93 (dies entspricht einem Alter von ungefähr 3 Jahren oder älter beim Menschen) zeigten ähnliche Zielorgan-toxizitäten in Niere und Vormagen wie bei adulten Tieren. In der ersten Studie zeigte

Dimethylfumarat bis zur höchsten Dosis von 140 mg/kg/Tag (etwa das 4,6-Fache der für den Menschen empfohlenen Dosis auf der Grundlage begrenzter AUC-Daten bei Kindern und Jugendlichen) keinen Einfluss auf die Entwicklung, das neurologische Verhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren. Ebenso wurden in der zweiten Studie an juvenilen männlichen Ratten bis zur höchsten Dosis Dimethylfumarat von 375 mg/kg/Tag (etwa das 15-Fache der mutmaßlichen AUC bei der für Kinder und Jugendliche empfohlenen Dosis) keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane und deren Nebenorgane beobachtet. Allerdings wurden bei juvenilen männlichen Ratten ein verminderter Knochenmineralgehalt sowie eine verringerte Knochendichte des Femurs und der Lendenwirbel festgestellt. Bei juvenilen Ratten wurden außerdem nach oraler Verabreichung von Diroximelfumarat, einem anderen Fumarsäureester, der *in vivo* zum selben aktiven Metaboliten Monomethylfumarat verstoffwechselt wird, im Rahmen einer Osteodensitometrie Veränderungen festgestellt. Die Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL) für die bei der Osteodensitometrie festgestellten Veränderungen bei juvenilen Ratten beträgt das ungefähr 1,5-Fache der vermutlichen AUC bei der für Kinder und Jugendliche empfohlenen Dosis. Ein Zusammenhang der Wirkungen auf die Knochen und einem geringeren Körpergewicht ist möglich, die Beteiligung einer direkten Wirkung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Knochenbefunde sind für erwachsene Patienten nur von begrenzter Relevanz. Die Relevanz für Kinder und Jugendliche ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumstearyl-fumarat (Ph. Eur.)
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Talkum
Triethylcitrat
Polysorbat 80
Glycerinmonostearat 40 - 55

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Brillantblau FCF (E 133)

Druckfarbe

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniumhydroxid 28 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 mg Kapseln:

14 oder 56 Kapseln in Aluminium//PVC/
PVDC-Blisterpackungen

14 x 1 Kapseln in perforierten Aluminium//
PVC/PVDC Blisterpackungen zur Abgabe
von Einzeldosen

240 mg Kapseln:

14, 56, 168 oder 196 Kapseln in Aluminium//
PVC/PVDC-Blisterpackungen

56 x 1 Kapseln in perforierten Aluminium//
PVC/PVDC Blisterpackungen zur Abgabe
von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratorios Lesvi, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/22/1637/001
EU/1/22/1637/002
EU/1/22/1637/003
EU/1/22/1637/004
EU/1/22/1637/005
EU/1/22/1637/006
EU/1/22/1637/007
EU/1/22/1637/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.05.2022

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig