

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecfidera® 120 mg magensaftresistente Hartkapseln
Tecfidera® 240 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tecfidera 120 mg Kapsel
Jede Kapsel enthält 240 mg Dimethylfumarat (dimethyl fumarate).

Tecfidera 240 mg Kapsel
Jede Kapsel enthält 240 mg Dimethylfumarat (dimethyl fumarate).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Tecfidera 120 mg Kapsel
Grün-weiße magensaftresistente Hartkapsel mit dem Aufdruck „BG-12 120 mg“.

Tecfidera 240 mg Kapsel
Grüne magensaftresistente Hartkapsel mit dem Aufdruck „BG-12 240 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen wird die Dosierung auf die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich erhöht.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.

Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Ältere Menschen

Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten 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 Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine

theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Tecfidera bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder gekaut werden, da der magensaftresistente Überzug der Mikrotabletten eine Reizung des Darms verhindert.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blut-/Laboruntersuchungen

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, Veränderungen der Laborwerte der Niere und Leber beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z.B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) und die Leberfunktion (z.B. ALT und AST) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Patienten, die mit Tecfidera behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Tecfidera wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden.

Nach Beginn der Therapie muss alle 3 Monate ein großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten. Die Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung sollte zusammen mit dem Patienten im Kon-

text anderer verfügbarer Therapieoptionen überdacht werden. Klinische Faktoren, die Bewertung der Laboruntersuchungen und der bildgebenden Untersuchungen können im Rahmen dieser Betrachtung einbezogen werden. Wird die Behandlung trotz einer anhaltenden Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ fortgesetzt, wird eine erhöhte Wachsamkeit empfohlen (siehe auch Unterabschnitt PML).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden. Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Tecfidera nach Absetzen der Therapie anhand klinischer Beurteilung getroffen werden.

MRT-Bildgebung

Vor Einleitung der Therapie mit Tecfidera 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)

Unter Tecfidera und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit schwerer und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann. PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Im Falle von Testung auf JCV, ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Aussagekraft des anti-JCV-Antikörpertests nicht bei Patienten, die mit Tecfidera behandelt wurden, untersucht wurde. Es sollte auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalem Lymphozytenwert) die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Tecfidera durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera untersucht haben. Es ist nicht bekannt, inwiefern sich eine vorherige immunsuppressive Therapie auf die Entwicklung einer PML bei mit Tecfidera behandelten Patienten auswirkt. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera 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 Tecfidera-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Generell kann die Behandlung mit Tecfidera unmittelbar nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera 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

Tecfidera 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 Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt.

In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Tecfidera 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).

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Es wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen $< 0,8 \times 10^9/l$ bzw. $0,5 \times 10^9/l$ keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen beobachtet. Während der Behandlung mit Tecfidera verminderten sich in den placebokontrollierten MS-Studien die mittleren Lymphozytenzahlen um ungefähr 30 % ab Ausgangswert in Jahr 1 und erreichten dann ein Plateau (siehe Abschnitt 4.8). Die mittleren Lymphozytenzahlen blieben im Normalbereich. Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$ wurden bei < 1 % der mit Placebo und bei 6 % der mit Tecfidera-behandelten Patienten beobachtet. In klinischen Studien (sowohl kontrolliert als auch unkontrolliert) wiesen 2 % der Patienten über mindestens sechs Monate Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$ auf. Bei diesen Patienten blieben die Lymphozytenwerte bei fortdauernder Therapie größtenteils $< 0,5 \times 10^9/l$.

Falls die Therapie trotz Bestehen einer schweren, anhaltenden Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), nicht ausgeschlossen werden (für weiterführende Informationen, siehe Unterabschnitt PML).

Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion ist ein Aussetzen der Tecfidera-Behandlung in Erwägung zu ziehen und Nutzen und Risiken sind vor Wiederaufnahme der Therapie zu überprüfen. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) aufnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tecfidera wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven 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.

Impfungen während der Behandlung mit Tecfidera wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Tecfidera die Wirksamkeit von Impfstoffen vermindert. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Tecfidera nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potentielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.

Während der Behandlung mit Tecfidera 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 Verstoffwechselung 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.

Eine Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor Tecfidera über 4 Tage, veränderte das pharmakokinetische Profil von Tecfidera nicht und reduzierte in einer Studie mit gesunden Probanden das Auftreten und den Schweregrad des Hitzegefühls. Eine langfristige Anwendung von Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Hitzegefühl wird jedoch nicht empfohlen. Die mit einer Acetylsalicylsäurethe-

rapie verbundenen möglichen Risiken sollten vor der gleichzeitigen Anwendung von Tecfidera überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, NSAIDs oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter Tecfidera erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Tecfidera nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen unverdünnter hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) kann zu erhöhten Auflösraten von Tecfidera führen und so die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen.

In vitro CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. *In vivo* Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt. Obwohl eine Wechselwirkung nicht erwartet wird, sollten nicht-hormonelle Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Tecfidera erwogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

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 Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigen 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 Tecfidera 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 Tecfidera 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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Tecfidera 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 Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz $> 1\%$) führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 2.468 Patienten Tecfidera und wurden über Zeiträume bis zu 4 Jahren nachverfolgt, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 3.588 Personenjahren. Ungefähr 1.056 Patienten wurden über 2 Jahre lang mit Tecfidera behandelt. Die in unkontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen entsprechen den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten häufiger berichtet wurden, sind in rechts stehender Tabelle zusammengefasst. Diese Daten stammen aus 2 pivotalen placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Phase III-Studien mit insgesamt 1.529 Patienten, die mit Tecfidera bis zu 24 Monate behandelt wurden und mit einer Gesamtexposition von 2.371 Personenjahren (siehe Abschnitt 5.1). Die in der Tabelle unten beschriebenen Häufigkeiten basieren auf 769 Patienten, die Tecfidera 240 mg zweimal täglich erhielten und 771 Patienten, die Placebo erhielten.

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 Tecfidera 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 Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Tecfidera 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 Tecfidera (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie	Häufig
	Leukopenie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Brennen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	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
	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig

figkeit 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 Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Tecfidera 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 Tecfidera (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 Tecfidera 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 Tecfidera auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Transaminasen

In placebokontrollierten Studien wurden erhöhte Werte der hepatischen Transaminasen beobachtet. Der Großteil der Patienten mit erhöhten Werten wies hepatische Transaminasen auf, die $<$ dem 3-fachen der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) entsprach. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase ≥ 3 -fach des ULN wurden jeweils bei 5 % bzw. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Es gab keine erhöhten Transaminasewerte \geq dem 3-fachen ULN mit gleichzeitig erhöhten Werten des Gesamtbilirubins über dem 2-fachen ULN. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen

Transaminasen lagen bei unter 1 % und waren bei Patienten unter Tecfidera oder Placebo vergleichbar.

Niere

In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera (9 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7 %) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nierenversagen. Eine Urinanalyse ergab, dass der Prozentsatz der Patienten mit Proteinurien von 1 + oder höher bei Tecfidera (43 %) und bei mit Placebo behandelten Patienten (40 %) vergleichbar war. Normalerweise waren die Laborbefunde der Proteinurie nicht progressiv. Im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten wurde bei Patienten unter Tecfidera eine erhöhte geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) beobachtet, einschließlich der Patienten mit 2 aufeinander folgenden Proteinurie-Ereignissen ($\geq 1 +$).

Hämatologisch

In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera 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 Patienten unter Tecfidera beobachtet. Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ wurden bei einem Patienten unter Tecfidera und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

Die Häufigkeit von Infektionen (58 % versus 60 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) war bei Placebo- und Tecfidera-Patienten vergleichbar. Eine erhöhte Inzidenz von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von $< 0,8 \times 10^9/l$ bzw. $< 0,5 \times 10^9/l$ nicht beobachtet. PML ist im Rahmen von schweren und anhaltenden Lymphopenien aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4). Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.

Laboranomalien

In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1 + oder größer) bei Patienten unter Tecfidera (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 Tecfidera 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 Tecfidera 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.

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 anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brüssel
Website: www.fagg.be
E-Mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Mittel für das Nervensystem,
ATC-Code: N07XX09

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 Tecfidera 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 verringerte sich bei Behandlung mit Tecfidera die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Durchschnitt um ca. 30 % des Ausgangswerts im Verlauf des ersten Jahres mit nachfolgendem Plateau.

Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

In einer QTc-Studie hatten Einzeldosen von 240 mg oder 360 mg Tecfidera keine Auswirkungen auf das QTc-Intervall im Vergleich zu Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien über 2 Jahre [Studie 1 (DEFINE) mit 1.234 Patienten und Studie 2 (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 unten) und Sicherheit wurden bei den Patienten anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Grade zwischen 0 und einschließlich 5 nachgewiesen, die im Jahr vor der Randomisierung mindestens 1 Schub aufwiesen, oder innerhalb von 6 Wochen nach Randomisierung einer Kernspintomographie (MRT) des Gehirns unterzogen wurden, die mindestens eine Gadolinium (Gd⁺)-aufnehmende Läsion aufzeigte. Studie 2 umfasste einen Auswerter-verblindeten (d.h. Studienarzt/Prüfarzt, der das Ansprechen auf die Studienbehandlung beurteilt, war verblindet) Glatirameracetat-Referenzkomparator.

In Studie 1 wiesen die Patienten folgende mittlere 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 Studie 2 wiesen die Patienten folgende mittlere 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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg zweimal täglich	Placebo	Tecfidera 240 mg zweimal täglich	Glatiramer- acetat
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- hypointensiver 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; ^bMRT-Analyse in MRT-Kohorte

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

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 Tecfidera eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verminderung auf hinsichtlich: des primären Endpunkts in Studie 1, dem Anteil der Patienten mit Schüben nach 2 Jahren; und des primären Endpunkts in Studie 2, der jährlichen Schubrate über 2 Jahre.

In Studie 2 betrug die jährliche Schubrate für Glatirameracetat 0,286 und für Placebo 0,401. Dies entspricht einer Reduzierung von 29 % ($p = 0,013$) und ist im Einklang mit den genehmigten Verschreibungsinformationen.

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität:

In einer Patientensubgruppe mit hoher Krankheitsaktivität wurde 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-hyperintensiven 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 Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecfidera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für Multiple Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral angewendetes Tecfidera (Dimethylfumarat) wird durch Esterasen schnell präsystemisch hydrolysiert und wird in seinen aktiven Primärmetaboliten, Monomethylfuma-

rat, umgewandelt. Dimethylfumarat ist nach der oralen Gabe von Tecfidera 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 Tecfidera magensaftresistenten Hartkapseln Mikrotabletten enthalten, die mit einem magensaftresistenten Überzug geschützt sind, erfolgt die Resorption erst dann, wenn diese den Magen verlassen haben (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 (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 Dosierungsschemas dreimal täglich zwei 240 mg-Dosen im Abstand von 4 Stunden verabreicht. Dies führte zu einer minimalen Expositionsakkumulation mit einem Anstieg des 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 klinischen signifikanten Effekt auf die Exposition von Dimethylfumarat. Aufgrund der besseren Verträglichkeit hinsichtlich Hitzegefühl oder gastrointestinaler Nebenwirkungen sollte Tecfidera jedoch mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 240 mg Tecfidera 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 Verstoffwechselung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Eine Einzeldosis-Studie mit 240 mg ¹⁴C-Dimethylfumarat identifizierte im menschlichen Plasma Glucose als prädominanten Metaboliten. Weitere zirkulierende Metaboliten waren Fumarsäure, Zitronensäure und Monomethylfumarat. Die nachgeschaltete Verstoffwechselung der Fumarsäure erfolgt durch den Zitronensäurezyklus mit Exhalation von CO₂ als primärem Eliminationsweg.

Elimination

Das Ausatmen von CO₂ 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 schubförmig remittierender Multipler Sklerose (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 klinische signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Dimethylfumarat. Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

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 Nierentubulustumoren bei 75 mg/kg/Tag bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubulustumoren bei 100 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die ungefähr der dreifachen 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 Dimethylfumaratsuspension (Dimethylfumarat in 0,8 % Hydroxypropylmethylzellulose) mittels einer Sonde oral verabreicht wurde. In der chronischen Hundestu-

die 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. Kortikale Atrophie wurde bei Hunden und Affen beobachtet; Einzelzellnekrose und interstitielle Fibrose wurden bei Affen beobachtet, die 12 Monate lang eine tägliche orale Dosis Dimethylfumarat der 6-fachen empfohlenen Dosis auf der Grundlage von AUC erhalten hatten. 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 6-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 Elfache 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Talkum

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Triethylcitrat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Simeticon
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Schwarze Drucktinte

Schellack
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

120 mg magensaftresistente Hartkapseln:
4 Jahre

240 mg magensaftresistente Hartkapseln:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die Blisterpackungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 mg Kapseln: 14 Kapseln in PVC/PE/PVDC-PVC Aluminium-Blisterpackungen.

240 mg Kapseln: 56 oder 168 Kapseln in PVC/PE/PVDC-PVC Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATIONEN

12.2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt