ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nideolo 240 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 240 mg Dimethylfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Gelatine-Hartkapseln mit undurchsichtig hellgrünem Oberteil und undurchsichtig hellgrünem Unterteil, die Minitabletten enthalten; Abmessungen: Länge: 21,4 ± 0,4 mm, Breite: 7,4 ± 0,4 mm; Aufdruck “240” in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nideolo wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler 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 zweimal 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 einnehmen, wenn zwischen den Einnahmen ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden liegt. Ansonsten sollte der Patient bis zur nächsten geplanten Dosiseinnahme warten.

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

Nideolo 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 Nideolo zusammen mit einer Mahlzeit 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 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
Dimethylfumarat 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 Dosierung ist bei erwachsenen Patienten 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 Dimethylfumarat 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 magensaftresistente Überzug der Minitabletten 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 klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z.B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Die Behandlung mit Dimethylfumarat kann zu einem arzneimittelbedingten 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 Aminotransferasen im Serum (z.B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.

Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung mit Dimethylfumarat muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.

Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Dimethylfumarat eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Dimethylfumarat darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0{,}5 \times 10^9$/l) angewendet werden.

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

Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale 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 aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte von $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l bis $< 0{,}8 \times 10^9$/l über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Dimethylfumarat-Behandlung erneut überprüft werden.
- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (Lower Limit of Normal; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, 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 Hitzegefühlsymptome, 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 Hitzegefühlsymptomen 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-induzierten 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 x 10^9/l oder < 0,5 x 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, Herpes-zoster-Meningoenzephalitis und Herpes-zoster-Meningomyelitis, berichtet. Diese Ereignisse können jederzeit während der Behandlung auftreten. Patienten, die Dimethylfumarat einnehmen, sollten auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster überwacht werden, 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 Progression 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.

Natrium
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 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.

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 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.

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 einer Zunahme von Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum großer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach der 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 Nideolo 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 angewendet 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 Nideolo 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 ≥ 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 2513 Patienten Dimethylfumarat für eine Dauer von bis zu 12 Jahren, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 11318 Personenjahren. Insgesamt 1169 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 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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 im 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

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 weniger als 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. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei < 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.

Leberenzymerhöhungen 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 1 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 und $< 0,91 \times 10^9$/l) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte $\geq 0,5 \times 10^9$/l und $< 0,8 \times 10^9$/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 opportunistischer 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 $0,5 \times 10^9$/l) und eher der Gesamtschwere der Lymphopenie-Erkrankung entsprach ($< 0,5$ x 10^9/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 1736 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 ($\geq 0{,}5 \times 10^9$/l bis $< 0{,}8 \times 10^9$/l) oder schwere Lymphopenie ($< 0{,}5 \times 10^9$/l bis $0{,}2 \times 10^9$/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

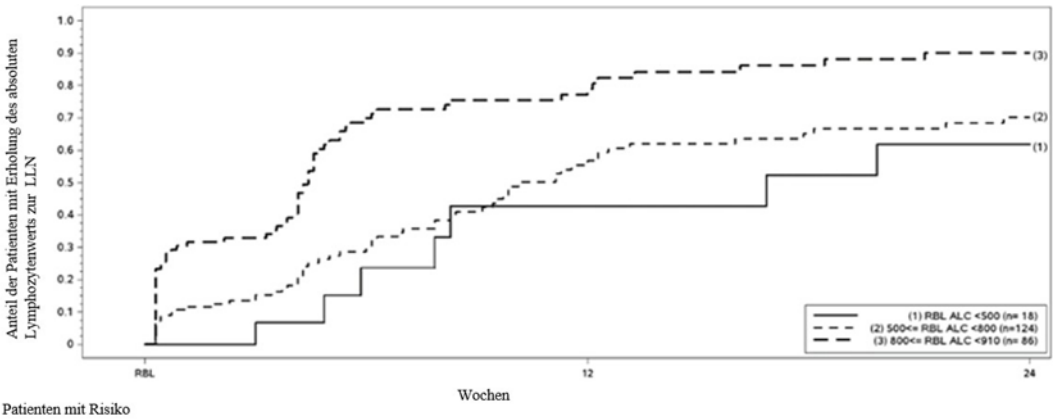
Wirkmechanismus
Der Mechanismus, durch den Dimethylfumarat die therapeutischen Wirkungen bei Multipler Sklerose ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Dimethylfumarat-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (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 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/mm^3) 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 Absetzen von Dimethylfumarat. Die geschätzten Anteile der Patienten, die eine Erholung auf LLN (absoluter Lymphozytenwert ≥ 0,9 x 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.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit einer Erholung auf ≥ 910 Zellen/mm^3 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/mm^3 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/mm^3 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/mm^3 bei RBL, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien über 2 Jahre (DEFINE mit 1234 Patienten und CONFIRM mit 1417 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 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/Prüfarzt, 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 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.

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Placebo	**Dimethyl fumarat 240 mg zweimal täglich**	**Placebo**	**Dimethyl fumarat 240 mg zweimal täglich**	**Glatiram eracetat**
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

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 wurden 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-hyperintensen 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 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 magensaftresistenten Hartkapseln Minitabletten 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 (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC) 8,02 h x mg/l. Insgesamt stiegen C_{max} und AUC ungefähr dosisproportional in den untersuchten Dosisbereichen (120 mg bis 360 mg). Bei Patienten mit Multipler Sklerose wurden als Teil eines Dosierungsschemas mit dreimal täglicher Gabe 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 klinisch signifikanten Effekt auf die Exposition von Dimethylfumarat. Aufgrund der besseren Verträglichkeit hinsichtlich Hitzegefühl oder gastrointestinaler 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 Verstoffwechselung 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 Verstoffwechselung der Fumarsäure erfolgt durch den Zitronensäurezyklus mit Exhalation von CO_2 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 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
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±1,29 mg/l; AUC_{0-12h}: 3,62±1,16 h x mg/l, was einer täglichen Gesamt-AUC von 7,24 h x 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 Dimethylfumaratsuspension (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 Einzelzellnekrose 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 Fertilität. 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 Elffache 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 wirkte sich nicht auf die Entwicklung des Embryos/Fötus aus und führte 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 Zielorgantoxizitäten 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 (Minitabletten mit magensaftresistentem Überzug)
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Triethylcitrat
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E 133)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Drucktinte
Schellack, verestert (20%)
Propylenglycol (E 1520)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße PVC/PVDC//Al - Blisterpackungen oder OPA/Al/PVC//Al - Blisterpackungen
Packungen mit 56 oder 168 magensaftresistenten Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attiki
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7008594.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION