Biogen

Vumerity™ 231 mg magensaftresistente Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vumerity™ 231 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 231 mg Diroximelfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Weiße Kapsel der Größe 0 (etwa 22 mm lang) mit dem Aufdruck „DRF 231 mg“ in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vumerity wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) 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 Multiplen Sklerose (MS) besitzt.

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 231 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vorübergehende Dosisreduktionen auf 231 mg zweimal täglich können das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Basierend auf Daten aus einer unkontrollierten Studie scheint das Sicherheitsprofil von Diroximelfumarat bei Patienten ≥ 55 Jahren mit dem bei Patienten < 55 Jahren vergleichbar zu sein. Klinische Studien mit Diroximelfumarat umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 65 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 des Wirkmechanismus des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Langzeitsicherheit von Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vumerity bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Es gibt im Anwendungsgebiet der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Vumerity bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen und unzerteilt geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht zerdrückt oder zerkaut werden und der Inhalt darf nicht auf Nahrung gestreut werden, da der magensaftresistente Überzug des Kapselinhalts eine Reizung des Magens verhindert.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Fumarsäureester (siehe Abschnitt 4.5).
Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Anwendung zu Monomethylfumarat metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Es wird davon ausgegangen, dass die Risiken im Zusammenhang mit Diroximelfumarat mit den für Dimethylfumarat berichteten vergleichbar sind, wenngleich nicht alle nachstehend aufgeführten Risiken spezifisch im Zusammenhang mit Diroximelfumarat beobachtet wurden.

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 Beginn der Behandlung mit Vumerity 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 Diroximelfumarat behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Vumerity wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Die Behandlung 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 die Behandlung aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte ≥ $0{,}5 \times 10^9$/l bis < $0{,}8 \times 10^9$/l über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der 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).

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 Behand-

lungsbeginns mit Vumerity nach Absetzen der Therapie anhand klinischer Beurteilung getroffen werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Vor Einleitung der Therapie 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 [LLN]) 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 Vumerity-Therapie. Die PML-Fälle traten nach ca. 1 bis 5 Jahren der Behandlung mit Dimethylfumarat 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 Vumerity 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 oder Vumerity 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 Vumerity dauerhaft abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

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

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Vumerity 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 Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Langzeitsicherheit von Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Leberfunktionsstörung

Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird.

Hitzegefühl

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

Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzzeitige 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.

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-indizierten 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 Vumerity 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 mit Dimethylfumarat war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Dimethylfumarat bzw. Placebo vergleichbar.

Diroximelfumarat hat immunmodulierende Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die Vumerity erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Falls ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist ein Aussetzen der Behandlung mit Vumerity in Erwägung zu ziehen. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

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

Herpes zoster-Infektionen

Im Zusammenhang mit Diroximelfumarat und Dimethylfumarat sind Fälle von Herpes zoster aufgetreten. Die Mehrzahl der Fälle mit Dimethylfumarat 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. Die Patienten 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 zu verzichten (siehe Abschnitt 4.8).

Einleitung der Behandlung

Die Behandlung 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 Vumerity-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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung sollte die gleichzeitige Anwendung von anderen Fumarsäureestern (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Diroximelfumarat sollte nicht gleichzeitig mit Dimethylfumarat angewendet werden.

Im Rahmen von *in vitro* und/oder *in vivo* Studien zur Inhibition von Transportern, *in vitro* Studien zur CYP-Inhibition und -Induktion oder Studien zur Proteinbindung von Diroximelfumarat und seinen Hauptmetaboliten, dem aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) und dem inaktiven Metaboliten 2-Hydroxyethylsuccinimid (HES) wurden keine potenziellen Risiken für Wechselwirkungen identifiziert.

Wirkungen von Dimethylfumarat auf andere Arzneimittel

Obwohl dies in Bezug auf Diroximelfumarat nicht untersucht wurde, zeigten *in vitro* CYP-Induktionsstudien 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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Progestogene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Diroximelfumarat auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Antineoplastische, immunsuppressive Therapien oder Kortikosteroide

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

Impfstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfempfehlungen kann während der Vumerity-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) 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 ein ≥ 2-facher 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 Patienten 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 Diroximelfumarat einnehmen, vor. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potenzielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dimethylfumarat

Ergebnisse von Studien an gesunden freiwilligen Probanden deuten darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. In zwei Studien zu Dimethylfumarat an gesunden freiwilligen Probanden veränderte die Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor der Einnahme von 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 Diroximelfumarat bei Patienten mit schubförmig remittierender MS 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. Aminoglykosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten unter Diroximelfumarat erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Diroximelfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Diroximelfumarat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Diroximelfumarat sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Diroximelfumarat 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 die Behandlung mit Vumerity zu unterbrechen ist. 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 Diroximelfumarat auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus tierexperimentellen Studien mit Diroximelfumarat zeigten keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Vumerity hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Anwendung schnell zu Monomethylfumarat metabolisiert, bevor sie in den systemischen Kreislauf gelangen. Die Nebenwirkungen nach Metabolisierung sind vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dimethylfumarat waren Hitzegefühl (35 %) und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe 14 %, Übelkeit 12 %, Abdominalschmerz 10 % und Schmerzen im Oberbauch 10 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Nebenwirkungen (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in zwei pivotalen, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III und im Rahmen der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten häufiger berichtet wurden als bei mit Placebo behandelten Patienten, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung" den MedDRA-Systemorganklassen (SOC) 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hitzegefühl

In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat war bei Patienten unter Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 5 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (*Flush*) 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 mittelschwer war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Dimethylfumarat die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautaus-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)[1]	Nicht bekannt
	Herpes zoster[1]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie[1, 2]	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[1]	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Schmerzen Oberbauch	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht[1]	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht[1]	Häufig
	Arzneimittelbedingter Leberschaden	Selten
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

[1] Weitere Informationen siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"

[2] Lymphopenie wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie der Phase III zu Diroximelfumarat mit der Häufigkeit „sehr häufig" berichtet.

schlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).
In der doppelblinden Studie der Phase III zu Diroximelfumarat (siehe Abschnitt 5.1) wurde Hitzegefühl und Hitzewallung bei 32,8 % bzw. 1,6 % der Patienten unter Diroximelfumarat berichtet und bei 40,6 % bzw. 0,8 % der Patienten unter Dimethylfumarat. Es traten keine schwerwiegenden Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund von Hitzegefühl auf.

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 mit Dimethylfumarat behandelten Patienten 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 mittelschwer. 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 1 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie mit Diroximelfumarat und Dimethylfumarat berichtet wurden, sind in Abschnitt 5.1 aufgeführt.

Leberfunktion
Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten Lebertransaminasenwerte auf, die < dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die höhere Inzidenz von erhöhten Lebertransminasenwerten 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 Lebertransaminasenwerte lagen bei unter 1 % und waren bei Patienten unter Dimethylfumarat oder Placebo vergleichbar. Erhöhungen der Transaminasen auf ≥ 3 × ULN mit gleichzeitigen Erhöhungen des Gesamtbilirubins auf ≥ 2 × ULN, die auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden hinweisen, wurden zwar nicht im Rahmen placebokontrollierter Studien beobachtet, wurden jedoch im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung infolge der Anwendung von Dimethylfumarat berichtet. Die Werte normalisierten sich nach dem Absetzen der Behandlung.

Lymphopenie
In der offenen, unkontrollierten Studie der Phase III zu Diroximelfumarat wurde die Behandlung bei Patienten mit bestätigten Lymphozytenzahlen < 0,5 × 10^9/l, die ≥ 4 Wochen lang anhielten, abgebrochen.

In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Dimethylfumarat verringerten sich die durchschnittlichen Lymphozytenzahlen im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderten sich die Lymphozytenzahlen um ungefähr 30 % des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen < 0,5 × 10^9/l wurden bei < 1 % der mit Placebo behandelten Patienten und 6 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen < 0,2 × 10^9/l wurden bei einem Patienten unter Dimethylfumarat und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

In (kontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien wiesen 41 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten eine Lymphopenie auf (in diesen Studien definiert als Werte < 0,91 × 10^9/l). Eine leichte Lymphopenie (Werte ≥ 0,8 × 10^9/l bis < 0,91 × 10^9/l) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte ≥ 0,5 × 10^9/l bis < 0,8 × 10^9/l), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte < 0,5 × 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 × 10^9/l.

Darüber hinaus war in einer nicht kontrollierten, 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 (Werte ≥ 0,2 × 10^9/l bis < 0,4 × 10^9/l) bzw. stark (< 0,2 × 10^9/l) vermindert, während die $CD8^+$-T-Zellen häufiger reduziert waren, mit bis zu 59 % der Patienten mit Werten < 0,2 × 10^9/l und 25 % der Patienten mit Werten < 0,1 × 10^9/l.

In kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien wurden Patienten, die die Therapie mit Dimethylfumarat mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) abbrachen, auf eine Erholung der Lymphozytenwerte bis zur LLN überwacht (siehe Abschnitt 5.1).

Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen
Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat wurden Fälle von JCV-Infektionen, die eine 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 × 10^9/l über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien (> 0,5 × 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 × 10^9/l gesunken, wobei die Abnahme bei den $CD4^+$-T-Zellzahlen variierten (im Bereich von < 0,05 bis 0,5 × 10^9/l) und eher mit der Gesamtschwere der Lymphopenie (< 0,5 × 10^9/l bis < LLN) korrelierten. Demnach war der $CD4^+/CD8^+$-Quotient bei diesen Patienten erhöht.

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

Bei der Anwendung von Dimethylfumarat wurden Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In der Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1.736 MS-Patienten mit Dimethylfumarat behandelt wurden, zeigten 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 hatten, zeigten Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten mit Lymphozytenzahlen unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach der Markteinführung gemeldeten Herpes zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und klangen während der Behandlung ab. Es liegen nur begrenzte Daten zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC, *absolute lymphocyte count*) bei Patienten mit Herpes-zoster-Infektion nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige (≥ 0,5 × 10^9/l bis < 0,8 × 10^9/l) oder schwere Lymphopenie (< 0,5 × 10^9/l bis 0,2 × 10^9/l) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laboranomalien
In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Dimethylfumarat behandelten Patienten (45 %) höher als bei Placebo-behandelten 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 gegenüber dem 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 gegenüber dem 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 mit Dimethylfumarat beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Diroximelfumarat bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch 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 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
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifieruneffetindesirable.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

In berichteten Fällen von Überdosierungen stimmten die beschriebenen Symptome mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Diroximelfumarat 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: L04AX09

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, durch den Diroximelfumarat die therapeutischen Wirkungen bei MS ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Diroximelfumarat wirkt über den aktiven Hauptmetaboliten Monomethylfumarat. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Dimethylfumarat-Reaktionen anscheinend zumindest teilweise 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf das Immunsystem
In klinischen Studien zeigte Dimethylfumarat entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften. Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (der aktive Metabolit von Diroximelfumarat und Dimethylfumarat) reduzierten signifikant die Immunzellaktivierung und die nachfolgende Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen als Reaktion auf Entzündungsstimuli und wirkten sich darüber hinaus über eine Herunterregulierung entzündungsfördernder Zytokinprofile (T_H1, T_H17) und eine Förderung der Produktion entzündungshemmender Zytokine (T_H2) auf die Lymphozyten-Phänotypen aus. In Studien der Phase III an MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM, ENDORSE) verringerte sich bei Behandlung mit Dimethylfumarat die mittlere Lymphozytenzahl im Durchschnitt um ca. 30 % des Ausgangswerts im Verlauf des ersten Jahres mit nachfolgendem Plateau. In diesen Studien wurden Patienten, die die Therapie mit Dimethylfumarat 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 × 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 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Der Standardfehler des Kaplan-Meier-Schätzers zur Schätzung der Überlebensfunktion wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 2 und Tabellen 3 und 4 auf Seite 7

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Gabe schnell durch Esterasen zu demselben aktiven Metaboliten, Monomethylfumarat, verstoffwechselt, bevor sie in den systemischen Kreislauf gelangen. Anhand der Analyse der Exposition gegenüber Monomethylfumarat wurde nachgewiesen, dass Diroximelfumarat und Dimethylfumarat im Hinblick auf die Pharmakokinetik vergleichbar sind (siehe Abschnitt 5.2); daher wird davon ausgegangen, dass die Wirksamkeitsprofile ähnlich sind.

Klinische Studien mit Dimethylfumarat
Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien über 2 Jahre an Patienten mit RRMS durchgeführt: (DEFINE mit 1.234 Patienten und CONFIRM mit 1.417 Patienten). Patienten mit progressiven MS-Verlaufsformen waren nicht in diesen Studien eingeschlossen.

Wirksamkeit (siehe Tabelle 5) und Sicherheit wurden bei den Patienten anhand des *Ex-*

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

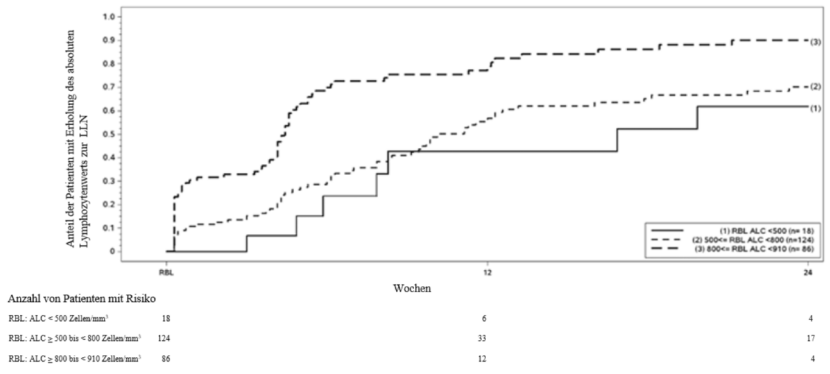


Tabelle 2: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit leichter Lymphopenie bei Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

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 3: 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 4: 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.

panded Disability Status Scale (EDSS)-Wertes zwischen 0 und einschließlich 5 nachgewiesen, die im Jahr vor der Randomisierung mindestens 1 Schub aufwiesen oder in den 6 Wochen vor der Randomisierung einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns unterzogen wurden, die mindestens eine Gadolinium (Gd^+)-anreichernde Läsion aufzeigte. Die Studie CONFIRM umfasste das Auswerter-verblindete (d. h. der Studienarzt/Prüfarzt, der das Ansprechen auf die Studienbehandlung beurteilt, war verblindet) Referenz-Vergleichspräparat Glatirameracetat.

In der Studie DEFINE wiesen die Patienten folgende mediane Baseline-Charakteristiken auf: Alter 39 Jahre, Krankheitsdauer 7 Jahre, EDSS-Wert 2. Darüber hinaus zeigten 16 % der Patienten einen EDSS-Wert > 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 in die Studie aufgenommen wurden, Gd^+-Läsionen zu Studienbeginn (Durchschnitt der Gd^+-Läsionen: 1,4).

In der Studie CONFIRM wiesen die Patienten folgende mediane Baseline-Charakteristiken auf: Alter 37 Jahre, Krankheitsdauer 6 Jahre, EDSS-Wert 2,5. Darüber hinaus zeigten 17 % der Patienten einen EDSS-Wert > 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 in die Studie aufgenommen wurden, Gd^+-Läsionen zu Studienbeginn (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 Studie DEFINE, des Anteils der Patienten mit Schüben nach 2 Jahren und des primären Endpunkts in der Studie CONFIRM, der jährlichen Schubrate nach 2 Jahren.

In der Studie CONFIRM betrug die jährliche Schubrate für Glatirameracetat 0,286 und für Placebo 0,401. Dies entspricht einer Reduzierung um 29 % (p = 0,013).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

In die offene, unkontrollierte 8-Jahre dauernde Verlängerungsstudie (ENDORSE) wurden 1.736 geeignete RRMS-Patienten aus den pivotalen Studien (DEFINE und CONFIRM) eingeschlossen. Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Dimethylfumarat bei Patienten mit RRMS. Etwa die Hälfte (909, 52 %) der 1.736 Patienten wurde 6 Jahre oder länger behandelt. 501 Patienten wurden während der 3 Studien durchgängig mit 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich behandelt, und 249 Patienten, die zuvor in den Studien DEFINE und CONFIRM Placebo erhalten hatten, wurden in der Studie ENDORSE mit zweimal täglich 240 mg behandelt. Patienten, die die Behandlung ununterbrochen zweimal täglich erhielten, wurden bis zu 12 Jahre lang behandelt.

Während der Studie ENDORSE hatte mehr als die Hälfte der mit zweimal täglich Dimethylfumarat 240 mg behandelten Patienten keinen Schub. Bei Patienten, die in allen 3 Studien durchgängig zweimal täglich behandelt wurden, betrug die adjustierte jährliche Schubrate 0,187 (95 % KI: 0,156; 0,224) in den Studien DEFINE und CONFIRM und 0,141 (95 % KI: 0,119; 0,167) in der Studie ENDORSE. Für Patienten, die zuvor mit Placebo behandelt wurden, fiel die adjustierte jährliche Schubrate von 0,330 (95 % KI: 0,266; 0,408) in den Studien DEFINE und CONFIRM auf 0,149 (95 % KI: 0,116; 0,190) in der Studie ENDORSE.

In der Studie ENDORSE hatte die Mehrheit der Patienten (> 75 %) keine bestätigte Behinderungsprogression (gemessen als 6-monatige anhaltende Behinderungsprogression). Zusammengefasste Ergebnisse aus den 3 Studien zeigten, dass mit Dimethylfumarat behandelte Patienten durchgängig niedrige Raten einer bestätigten Behinderungsprogression hatten, mit einem leichten Anstieg der mittleren EDSS-Werte in der Studie ENDORSE. MRT-Untersuchungen (bis Jahr 6), in die 752 Patienten einbezogen wurden, die zuvor in die MRT-Kohorte der Studien DEFINE und CONFIRM aufgenommen worden waren, zeigten, dass die Mehrheit der Patienten (ca. 90 %) keine Gd-anreichernden Läsionen hatte. Über diese 6 Jahre blieb die adjustierte jährliche mittlere Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2- und neuer T1-Läsionen niedrig.

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität:
In den Studien DEFINE und CONFIRM wurden in einer Subgruppe von Patienten 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-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns (n = 42 bei DEFINE, n = 51 bei CONFIRM), oder
- Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Behandlung mit Interferon beta 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-anreichernden 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).

Klinische Studien mit Vumerity
Die gastrointestinale Verträglichkeit von Diroximelfumarat wurde in einer randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie (EVOLVE-MS-2) mit 504 erwachsenen Patienten mit RRMS untersucht. Die Studie umfasste einen 5-wöchigen, doppelblinden Behandlungszeitraum mit zwei Behandlungsarmen. Die Patienten hatten eine 1-wöchige Titrationsphase und wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Diroximelfumarat 462 mg zweimal täglich (n = 253) oder Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich (n = 251) zu erhalten. In der Studie wiesen die Patienten folgende mediane Baseline-Charakteristiken auf: Alter 44 Jahre, Krankheitsdauer 6 Jahre und EDSS-Wert 2,5. In dieser Studie wurde die gastrointestinale Verträglichkeit anhand der *Individual GI Symptom and Impact Scale* (IGISIS) untersucht, in der die Häufigkeit, die Intensität, der Beginn, die Dauer und die funktionelle Auswirkung fünf einzelner, gastrointestinaler Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und Diarrhoe) erfasst wurden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 34,8 % der mit Diroximelfumarat behandelten Patienten und bei 49,0 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beobachtet. Die Raten der Behandlungsabbrüche betrugen insgesamt 1,6 % bzw. 6,0 % bei mit Diroximelfumarat bzw. Dimethylfumarat behandelten Patienten. Die Abbrüche aus Gründen der gastrointestinalen

Tabelle 5

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich**	**Placebo**	**Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich**	**Glatirameracetat**
Klinische Endpunkte[a]					
Anzahl der Patienten	408	410	363	359	350
Jährliche Schubrate	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate Ratio (95 % KI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Anteil mit Schüben	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazard-Ratio (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Anteil mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Hazard-Ratio (95 % KI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Anteil mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Hazard-Ratio (95 % KI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT-Endpunkte[b]					
Anzahl der Patienten	165	152	144	147	161
Mittlere (mediane) 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)
Mittlere (mediane) 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)
Mittlere (mediane) 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 Intent-to-treat-Analysen; [b] Bei der MRT-Analyse wurde die MRT-Kohorte herangezogen
*P-Wert < 0,05; **P-Wert < 0,01; ***P-Wert < 0,0001; #nicht statistisch signifikant

Verträglichkeit betrugen 0,8 % bei Diroximelfumarat bzw. 4,8 % bei Dimethylfumarat. Therapieassoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen, die für Diroximelfumarat bzw. Dimethylfumarat mit einer Rate von ≥ 5 % auftraten, waren Diarrhoe (15,4 % bzw. 22,3 %), Übelkeit (14,6 % bzw. 20,7 %), Schmerzen im Oberbauch (6,7 % bzw. 15,5 %), Abdominalschmerz (6,3 % bzw. 9,6 %), Schmerzen im Unterbauch (5,9 % bzw. 6,8 %) und Erbrechen (3,6 % bzw. 8,8 %).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Vumerity bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vumerity eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von MS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral angewendetes Diroximelfumarat wird durch Esterasen schnell präsystemisch hydrolysiert und wird hauptsächlich in seinen aktiven Metaboliten, Monomethylfumarat, und den inaktiven Hauptmetaboliten HES umgewandelt. Diroximelfumarat ist nach der oralen Gabe im Plasma nicht quantifizierbar. Daher wurden alle pharmakokinetischen Analysen bezüglich Diroximelfumarat anhand der Monomethylfumarat-Konzentrationen im Plasma durchgeführt. Pharmakokinetische Daten wurden aus 10 klinischen Studien mit gesunden freiwilligen Probanden, 2 Studien mit MS-Patienten und populationspharmakokinetischen Analysen gewonnen. Im Rahmen der pharmakokinetischen Beurteilung wurde gezeigt, dass die Exposition gegenüber Monomethylfumarat nach oraler Gabe von 462 mg Diroximelfumarat und 240 mg Dimethylfumarat bei Erwachsenen bioäquivalent ist; daher wird davon ausgegangen, dass Diroximelfumarat ein mit Dimethylfumarat vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil besitzt.

Resorption

Die mediane T_{max} von Monomethylfumarat beträgt 2,5 bis 3 Stunden. Die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) und die Gesamtexposition (AUC) stiegen im untersuchten Dosisbereich (49 mg bis 980 mg) dosisproportional an. Nach Gabe von Diroximelfumarat 462 mg zweimal täglich bei MS-Patienten in der Studie EVOLVE-MS-1 betrug die mittlere C_{max} von Monomethylfumarat 2,11 mg/l. Die mittlere AUC_{last} nach einer morgendlichen Dosis betrug 4,15 mg·h/l. Die mittlere tägliche AUC im pharmakokinetischen Gleichgewicht (AUC_{ss}) von Monomethylfumarat wurde bei MS-Patienten auf 8,32 mg·h/l geschätzt.

Die gleichzeitige Gabe von Diroximelfumarat und einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit hatte keine Auswirkungen auf die AUC von Monomethylfumarat, führte aber im Vergleich zum nüchternen Zustand zu einer ungefähren Reduktion der C_{max} um 44 %. Die C_{max} von Monomethylfumarat war bei Einnahme zusammen mit einer fettarmen Mahlzeit um ca. 12 % bzw. mit einer Mahlzeit mit mittlerem Fettgehalt um ca. 25 % reduziert.

Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Exposition von Monomethylfumarat. Daher kann Vumerity mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) für Monomethylfumarat liegt bei gesunden

Probanden nach Einnahme von Diroximelfumarat zwischen 72 l und 83 l. Die humane Plasmaproteinbindung von Monomethylfumarat betrug weniger als 25 % und war nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, die im Gastrointestinaltrakt, im Blut und in Geweben allgegenwärtig sind, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Die Metabolisierung von Diroximelfumarat durch Esterasen produziert überwiegend sowohl Monomethylfumarat, den aktiven Metaboliten, als auch HES, einen inaktiven Metaboliten.

Eine weitere Metabolisierung von Monomethylfumarat erfolgt durch Esterasen, gefolgt vom Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450(CYP)-Systems. Fumarsäure, Zitronensäure und Glukose sind die resultierenden Metaboliten von Monomethylfumarat im Plasma.

Elimination

Monomethylfumarat wird hauptsächlich als Kohlendioxid in der ausgeatmeten Luft ausgeschieden, und es werden nur Spuren im Urin wiedergefunden. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Monomethylfumarat beträgt ca. 1 Stunde, und bei Gabe von mehreren Dosen von Diroximelfumarat trat keine Akkumulation der Expositionen gegenüber Monomethylfumarat im Plasma auf. In einer Studie zu Dimethylfumarat wurde festgestellt, dass das Ausatmen von CO_2 mit ca. 60 % der Dosis der primäre Weg der Elimination von Dimethylfumarat ist. Eliminationen über die Nieren und den Stuhl stellen sekundäre Eliminationswege dar und machen 15,5 % bzw. 0,9 % der Dosis aus.

HES wird mit einer $t_{1/2}$ von 10,7 Stunden bis 14,8 Stunden aus dem Plasma eliminiert. HES wird hauptsächlich über den Urin eliminiert.

Linearität

Die Monomethylfumarat-Exposition steigt bei Einmal- und Mehrfachdosen im untersuchten Dosisbereich von 49 mg bis 980 mg ungefähr dosisproportional.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Das Körpergewicht ist die Hauptkovariate, wobei die Exposition gegenüber Monomethylfumarat hinsichtlich C_{max} und AUC nach Anwendung von Diroximelfumarat mit abnehmendem Körpergewicht steigt. Es wurden keine Auswirkungen auf die in den klinischen Studien untersuchten Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern beobachtet. Daher sind keine Dosisanpassungen basierend auf dem Körpergewicht erforderlich.

Geschlecht und Alter hatten keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die C_{max} und AUC von Diroximelfumarat. Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Das pharmakokinetische Profil von Monomethylfumarat nach Anwendung von Diroximelfumarat wurde nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Parameter von Monomethylfumarat nach Anwendung von Diroximelfumarat korrelieren mit dem Körpergewicht. Daher wird davon ausgegangen, dass dieselbe Dosis bei pädiatrischen Patienten mit niedrigerem Körpergewicht im Vergleich zu Erwachsenen zu einer höheren Exposition führt. Das pharmakokinetische Profil von 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich wurde in einer kleinen, offenen, unkontrollierten Studie an jugendlichen Patienten mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (n = 21) untersucht. Die Pharmakokinetik von Dimethylfumarat bei diesen Jugendlichen war mit der zuvor bei erwachsenen Patienten beobachteten vergleichbar.

Abstammung und ethnische Zugehörigkeit
Abstammung und ethnische Zugehörigkeit haben nach Anwendung von Diroximelfumarat keine Auswirkungen auf das pharmakokinetische Profil von Monomethylfumarat oder HES.

Nierenfunktionsstörung
In einer Studie, die die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf das pharmakokinetische Profil von Diroximelfumarat untersuchte, wiesen Teilnehmer mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m^2), mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber MMF auf. Die Exposition gegenüber HES stieg bei leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,3-Fache, das 1,8-Fache bzw. das 2,7-Fache an (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen keine Daten zur Langzeitanwendung von Diroximelfumarat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Da Diroximelfumarat und Monomethylfumarat durch Esterasen ohne Beteiligung des CYP450-Systems verstoffwechselt werden, wurde eine Beurteilung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Eine Nierentoxizität bei Ratten und Affen äußerte sich unter anderem in tubulärer Degeneration/Nekrose mit Regeneration, tubulärer Hypertrophie und/oder interstitieller Fibrose, erhöhtem Nierengewicht und Veränderungen der Parameter der klinischen Pathologie (Volumen und spezifisches Gewicht des Urins sowie Biomarker für eine Nierenschädigung). In Studien zur chronischen Toxikologie traten unerwünschte renale Befunde bei einer Monomethylfumarat-Exposition auf, die mit der AUC bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) von Diroximelfumarat äquivalent war.

Eine gastrointestinale Toxizität bei Mäusen und Ratten äußerte sich in einer Schleimhauthyperplasie und in einer Hyperkeratose im Nicht-Drüsenmagen (Vormagen) und im Duodenum. Bei Affen war die schlechte gastrointestinale Verträglichkeit gekennzeichnet durch dosisabhängiges Erbrechen, Magen-Reizung, -Blutung und -Entzündung sowie Diarrhoe. Diese Befunde traten bei einer Monomethylfumarat-Exposition auf, die mindestens dem 2-Fachen der AUC bei der MRHD von Diroximelfumarat entsprach.

Entzündung und Nekrose des Herzens wurden in der 91-tägigen Toxizitätsstudie bei drei männlichen Ratten beobachtet, und zwar bei einer Monomethylfumarat-Exposition, die dem 4-Fachen der AUC bei der MRHD von Diroximelfumarat entsprach. Diese kardialen Befunde wurden auch in anderen Toxizitätsstudien bei Ratten, einschließlich unbehandelten Kontrollen, nicht jedoch bei Affen beobachtet. Es ist daher wahrscheinlich, dass diese Entzündung des Herzens eine Exazerbation von bei Ratten verbreiteten Hintergrundläsionen darstellt, die für den Menschen nicht relevant ist.

Eine teilweise reversible Epiphysendysplasie des proximalen und distalen Femurs und der proximalen Tibia wurde bei Affen in der 91-tägigen Toxizitätsstudie beobachtet, und zwar bei einer Monomethylfumarat-Exposition, die dem 15-Fachen der AUC bei der MRHD von Diroximelfumarat entsprach. Eine Knochentoxizität kann mit dem präpubertären Alter der Affen zusammenhängen, da die Knochenentwicklung auch bei jugendlichen Ratten (siehe unten), nicht aber bei niedrigeren Dosen in der chronischen Studie an Affen oder in der Studie an erwachsenen Ratten beeinträchtigt war. Die Knochenbefunde sind bei der therapeutischen Dosis von geringer Relevanz für erwachsene Patienten.

Eine Hodentoxizität, die sich in einer minimalen Keimepithel-Degeneration, einer erhöhten Inzidenz von Riesenspermatiden, einer geringfügigen Abnahme der Spermatiden im Tubulusepithel und einer Abnahme des Hodengewichts äußerte, wurde bei Wildtyp-Wurfgeschwistern von *ras*H2-Mäusen beobachtet. Diese Befunde wurden bei Monomethylfumarat-Expositionen beobachtet, die dem 15-Fachen der AUC bei der MRHD von Diroximelfumarat entsprachen; dies ist bei der therapeutischen Dosis vermutlich von geringer Relevanz für den Menschen.

Genotoxizität

In vitro und *in vivo* Studien zu Diroximelfumarat lieferten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial.

Karzinogenese

Diroximelfumarat wurde in einem transgenen Bioassay bei transgenen *ras*H2-Mäusen und in einem 2-jährigen Bioassay bei Ratten geprüft. Diroximelfumarat war bei transgenen Mäusen sowie bei weiblichen Ratten nicht karzinogen, erhöhte jedoch bei männlichen Ratten bei einer Dosis von 150 mg/kg/Tag die Inzidenz von Adenomen in den Leydig-Zellen der Hoden (die Exposition gegenüber Monomethylfumarat war ungefähr 2-mal höher als die AUC bei der MRHD). Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für das Risiko für den Menschen nicht bekannt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Diroximelfumarat bewirkte bei einer Monomethylfumarat-Exposition, die ca. dem 7-Fachen der AUC bei der MRHD von Diroximelfumarat entsprach, keine Beein-

trächtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität von Ratten.

Bei Ratten, denen Diroximelfumarat in Dosen von 40, 100 und 400 mg/kg/Tag während der Phase der Organogenese oral verabreicht wurde, wurden bei einer für das Muttertier toxischen Diroximelfumarat-Dosis von 400 mg/kg/Tag niedrigere fetale Körpergewichte und Veränderungen der fetalen Skelettverknöcherung beobachtet. Die Exposition am NOAEL (*no observed adverse effect level*) betrug etwa das 2-Fache der AUC von Monomethylfumarat bei der MRHD von Diroximelfumarat.

Bei Kaninchen, denen während der gesamten Organogenese oral Diroximelfumarat in Dosen von 50, 150 und 350 mg/kg/Tag verabreicht wurde, wurden bei ≥ 150 mg/kg/Tag vermehrte skelettale Missbildungen (Fehlbildungen der Wirbelzentren, schwere Fehlausrichtungen der Sternebra[e] und Wirbelfehlbildungen mit assoziierten Rippenfehlbildungen) beobachtet. Bei einer Dosis von 350 mg/kg/Tag traten auch vermehrt skelettale Veränderungen, Aborte, Postimplantationsverluste und entsprechende Abnahmen der fetalen Lebensfähigkeit auf, die möglicherweise mit einer Toxizität beim Muttertier in Zusammenhang standen. Die Exposition am NOAEL betrug etwa das 2-Fache der AUC von Monomethylfumarat bei der MRHD von Diroximelfumarat. Die Relevanz der Skelettmissbildungen für den Menschen ist derzeit nicht bekannt.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von trächtigen Ratten, denen während der Gestation bis zur Geburt und während der Laktationsphase Diroximelfumarat in oralen Dosen von 40 mg/kg/Tag, 100 mg/kg/Tag oder 400 mg/kg/Tag verabreicht wurde, wurden beim Muttertier reduziertes Körpergewicht/ Gewichtszunahme und eine reduzierte Nahrungsaufnahme beobachtet, die mit reduzierten Geburtsgewichten und Gewichtszunahmen der Jungtiere einhergingen. Die Exposition am NOAEL betrug etwa das 3-Fache der AUC von Monomethylfumarat bei der MRHD von Diroximelfumarat.

Toxizität bei juvenilen Tieren

In einer Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten wurde Diroximelfumarat ab dem postnatalen Tag (PNT) 25 bis zum PNT 63 verabreicht; dies entspricht beim Menschen ca. einem Alter von 2–3 Jahren bis zur Pubertät. Zusätzlich zu den Zielorgantoxizitäten in der Niere und im Vormagen wurden Auswirkungen auf die Knochen beobachtet, einschließlich einer verringerten Femur-Größe, -Masse und -Dichte und Veränderungen der Knochengeometrie. Ein Zusammenhang zwischen den Knocheneffekten und dem niedrigeren Körpergewicht ist möglich, die Beteiligung eines direkten Effekts kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Exposition am NOAEL betrug etwa das 1,4-Fache der AUC von Monomethylfumarat bei der MRHD von Diroximelfumarat bei erwachsenen Patienten. Die Knochenbefunde sind für erwachsene Patienten von begrenzter Relevanz. Die Relevanz für pädiatrische Patienten ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
Crospovidon Typ A
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Triethylcitrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Kaliumchlorid
Carrageen (Ph. Eur.)

Kapselaufdruck (schwarze Tinte)

Schellack
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

32 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Original-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen und einem Trockenmittel aus Siliciumdioxid-Gel.
Packungsgröße:
Packungen mit 120 (1 Flasche) oder 360 (3 Flaschen) 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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. November 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt