

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RIULVY 174 mg
magensaftresistente Hartkapseln
RIULVY 348 mg
magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln**

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 174,2 mg Tegomilfumarat (174 mg Tegomilfumarat entspricht 120 mg Dimethylfumarat).

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 348,4 mg Tegomilfumarat (348 mg Tegomilfumarat entspricht 240 mg Dimethylfumarat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

174 mg magensaftresistente Hartkapseln

Hellblaue und weiße, magensaftresistente Hartgelatinekapseln der Größe 0 mit einer Größe von etwa 21 mm, bedruckt mit „174“ in weißer Tinte auf dem Kapselkörper, mit enthaltenen blassgelben Minitabletten.

348 mg magensaftresistente Hartkapseln

Hellblaue, magensaftresistente Hartgelatinekapseln der Größe 00 mit einer Größe von etwa 24 mm, bedruckt mit „348“ in weißer Tinte auf dem Kapselkörper, mit enthaltenen blassgelben Minitabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

RIULVY 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 174 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 348 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 Dosisannahme warten.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 174 mg zweimal täglich kann das Auftre-

ten von Hitzegefühl und gastrointestinale Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 348 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.

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

Besondere Patientengruppen**Ältere Menschen:**

Klinische Studien zu Tegomilfumarat 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:

Tegomilfumarat 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. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern unter 13 Jahren ist 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 Gastrointestinaltrakts verhindert.

4.3 Gegenanzeigen

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

Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tegomilfumarat und Dimethylfumarat werden bei oraler Verabreichung zu Monomethylfumarat metabolisiert (siehe Ab-

schnitt 5.2). Es ist davon auszugehen, dass die mit Tegomilfumarat verbundenen Risiken denen ähnlich sind, die für Dimethylfumarat berichtet wurden, auch wenn nicht alle der unten aufgeführten Risiken speziell für Tegomilfumarat beobachtet wurden.

Blut-/Laboruntersuchungen**Nierenfunktion:**

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 Urinrest) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Leberfunktion:

Die Behandlung mit Dimethylfumarat kann zu einem arzneimittelbedingten Leberschaden, einschließlich eines Leberenzymanstiegs (auf das ≥ 3 -Fache des oberen Normwerts (ULN)) und eines Anstiegs des Gesamtblibilirubinspiegels ($\geq 2 \times$ ULN), führen. Die Leberschädigung kann nach Tagen, nach mehreren Wochen oder später auftreten. Nach Absetzen der Behandlung wurde ein Rückgang der Nebenwirkungen beobachtet. Eine Überprüfung der Aminotransferasen im Serum (z. B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtblibilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.

Lymphozyten:

Bei Patienten, die mit Tegomilfumarat behandelt werden, kann eine Lymphopenie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, erstellt werden.

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

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

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

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytentanzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte die Behandlung auf-

grund 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 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 Lymphozytentzahlen 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 Tegomilfumarat nach Absetzen der Therapie nach einer klinischen 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) 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 Tegomilfumarat-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 Tegomilfumarat 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 Lymphozytentzzahlen) die Möglichkeit einer späteren JCV-Infektion nicht ausschließt.

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

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Tegomilfumarat 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 bei mit Tegomilfumarat behandelten Patienten beitragen.

PML-Fälle wurden bei Patienten berichtet, 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 Tegomilfumarat sollten 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 Tegomilfumarat-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Tegomilfumarat wurde bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Tegomilfumarat wurde bei Patienten mit schweren aktiven gastrointestинаlen Erkrankungen nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegerühl

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

In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2560 Patienten unter Dimethylfumarat schwerwiegende Hitzegeröhlsymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktoid Reaktionen handelte. Diese Nebenwirkungen waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegeröhlsymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Anaphylaktische Reaktionen

Nach der Verabreichung von Dimethylfumarat wurden nach dem Inverkehrbringen Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoiden Reaktionen gemeldet. 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 Tegomilfumarat zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

In placebokontrollierten Phase-III-Studien 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 Tegomilfumarat (siehe Abschnitt 5.1) sollte jedoch, falls der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ein Aussetzen der Behandlung mit Tegomilfumarat in Erwägung gezogen werden. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten, die Tegomilfumarat erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tegomilfumarat erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

Bei Patienten mit Lymphozytenwerten von $< 0.8 \times 10^9/l$ oder $< 0.5 \times 10^9/l$ (siehe Abschnitt 4.8) wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt PML).

Herpes-zoster-Infektionen

Unter 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 Nebenwirkungen können jederzeit während der Behandlung auftreten. Patienten, die Dimethylfumarat einnehmen, sind auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster zu überwachen, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist zu erwägen, 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 wurde über Fälle von Fanconi-Syndrom bei einem Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Tegomilfumarat-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 lokализierten 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

Das Sicherheitsprofil ist bei pädiatrischen Patienten qualitativ ähnlich wie bei Erwachsenen, daher gelten die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auch für pädiatrische Patienten. Zu den quantitativen Unterschieden im Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.

Sonstige Bestandteile

RIULVY 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

Antineoplastische, immunsuppressive oder Kortikosteroid-Therapien

Tegomilfumarat 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 Kortikosteroïden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.

Impfstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfempfehlungen kann während der Tegomilfumarat-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit RRMS entwickelten Pati-

enten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich behandelt wurden ($N = 38$) oder nicht-pegyierte 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-pegyiertem Interferon festgestellt.

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

Andere Fumarsäurederivate

Während der Behandlung 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 Wechselwirkungsrisiken wurden in *In-vitro*-CYP-Inhibitions- und -Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (der Primärmetabolit des Tegomilfumarats und Dimethylfumarats) nicht festgestellt.

Wirkung anderer Substanzen auf Dimethylfumarat

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.

Nachweise aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen 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 Tegomifumarat bei Patienten mit RRMS 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 Tegomifumarat erhöhen (siehe Abschnitt 4.4, Blut-/Laboruntersuchungen).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol verändert 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.

Wirkungen von Dimethylfumarat auf andere Substanzen

Obwohl keine Untersuchungen mit Tegomifumarat durchgeführt wurden, haben *in vitro* CYP-Induktionsstudien keine Wechselwirkungen zwischen Dimethylfumarat und oralen Kontrazeptiva gezeigt. 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 Tegomifumarat auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen weitergehende Erfahrungen zu schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) vor, die auf einem Schwangerschaftsregister und auf Spontanmeldungen nach der Markteinführung beruhen. Im Dimethylfumarat-Schwangerschaftsregister wurden 289 prospektiv erfasste Schwangerschaftsausgänge bei MS-Patientinnen dokumentiert, die Dimethylfumarat ausgesetzt waren. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Dimethylfumarat betrug 4,6 Schwanger-

schaftswochen, wobei die Exposition nach der sechsten Schwangerschaftswoche begrenzt war (44 Schwangerschaftsausgänge). Die Exposition gegenüber Dimethylfumarat in diesem frühen Schwangerschaftsstadium deutet nicht auf Fehlbildungs- oder fötale/neonatale Toxizität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hin. Das Risiko einer längeren Exposition gegenüber Dimethylfumarat oder einer Exposition in einem späteren Stadium der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

Tierexperimentelle Studien mit Dimethylfumarat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tegomifumarat während der Schwangerschaft vermieden werden. Tegomifumarat 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 Tegomifumarat 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 Tegomifumarat 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 Tegomifumarat 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tegomifumarat und Dimethylfumarat werden bei oraler Verabreichung zu Monomethylfumarat metabolisiert, bevor sie den systemischen Kreislauf erreichen, so sind die unerwünschten Reaktionen nach der Metabolisierung ähnlich.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hitzegefühl (35 %) und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe (14 %), Übelkeit (12 %), Abdominalschmerz (10 %), Oberbauchschmerzen (10 %)). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignissen während der Behandlung

mit Dimethylfumarat weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten zum Abbruch der Behandlung führten (Inzidenz > 1 %), waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)
- Sehr selten ($< 1/10\,000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 5.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hitzegefühl:

In den placebokontrollierten Studien war die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 4 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) bei den mit Dimethylfumarat behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo 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, Ausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei weniger als 1 %

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
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Arzneimittelbedingter Leberschaden	Selten
	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Alopezie	Häufig
	Proteinurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	Ketonkörper im Urin	Sehr häufig
	Albumin im Urin nachweisbar	Häufig
	Leukozytentzahl erniedrigt	Häufig

der Patienten unter Dimethylfumarat (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Gastrointestinale Nebenwirkungen:

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Oberbauchschmerzen [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 Nebenwirkungen 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. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen gastrointestinale Ereignisse auftraten, waren diese leicht oder mittelschwer ausgeprägt. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Dimethylfumarat brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalem Nebenwirkungen 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 Transami-

nase-Werte auf, die über dem 3-Fachen des 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 oder mehr 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 oder mehr des ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das mehr als 2-Fache des ULN beobachtet.

Leberenzymverhöhung und Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (Erhöhungen der Transaminasen auf das 3-Fache oder mehr des ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das mehr als 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 $\geq 0,8 \times 10^9/l$ bis $< 0,91 \times 10^9/l$) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte $< 0,5 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 2 % der Patienten beobachtet. In der Gruppe mit schwerer Lymphopenie blieb die Mehrheit der Lymphozytenwerte bei fortgesetzter Behandlung bei $< 0,5 \times 10^9/l$.

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML):

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 1 Patient unter der Einnahme von Dimethylfumarat eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie (Lymphozytentzenahlen 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 ($< 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$). Demnach war der CD4+/CD8+-Quotient bei diesen Patienten erhöht.

Eine anhaltende mittelschwere bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Dimethylfumarat zu erhöhen, PML trat jedoch auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten über 50 Jahren auf.

Herpes-zoster-Infektionen:

Unter Dimethylfumarat wurde über Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In der Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1.736 MS-Patienten behandelt wurden, zeigten ca. 5 % der Patienten ein oder mehrere Herpes-zoster-Ereignisse, von denen 42 % leicht, 55 % mittelschwer und 3 % schwer verliefen. Die Zeit bis zum Auftreten der Infektion nach der ersten Dimethylfumarat-Dosis reichte von ca. 3 Monaten bis zu 10 Jahren. Bei vier Patienten kam es zu schwerwiegenden Ereignissen, die alle wieder abklangen. 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 Lymphozytentzahl (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 mit Dimethylfumarat behandelten Patienten (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 wurden Kinder und Jugendliche mit RRMS (N = 7 im Alter von 10 bis unter 13 Jahren und N = 71 im Alter von 13 bis unter 18 Jahren) mit 120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer behandelt. Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen war ähnlich wie das, das 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 Ereignissen zwischen Kindern und Jugendlichen und der erwachsenen Population nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe häufiger ($\geq 10\%$) als in der erwachsenen Bevölkerungsgruppe gemeldet:

- 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, unkontrollierten Studie an pädiatrischen Patienten mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für den Rest der Behandlung; Sicherheitspopulation, N = 22), gefolgt von einer 96-wöchigen Verlängerungsstudie (240 mg zweimal täglich; Sicherheitspopulation, N = 20), schien das Sicherheitsprofil dem bei erwachsenen Patienten beobachteten zu entsprechen.

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

In den gemeldeten Fällen von Überdosierung stimmten die beschriebenen Symptome mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil des Präparats 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: L04AX10

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, durch den Tegomilfumarat die therapeutischen Wirkungen bei Multipler Sklerose ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Tegomilfumarat wirkt über den wichtigsten aktiven Metaboliten, Monomethylfumarat. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Monomethylfumarat-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 und Tegomilfumarat, 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 (TH1, TH17) unterreguliert wurden und eine entzündungshemmende Produktion (TH2) 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 abbrachen und deren Lymphozytenzahl unter der unteren Normgrenze (LLN, 910 Zellen/mm³) lag, auf eine Erholung der Lymphozytenzahl auf die LLN überwacht.

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 der Dimethylfumarat-Therapie. Die geschätzten Anteile der Patienten, die eine Erholung auf LLN (absoluter Lymphozytenwert $\geq 0,9 \times 10^9/l$) bis Woche 12 und Woche 24

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit Erholung auf ≥ 910 Zellen/mm³ LLN von der Erholungs-Baseline (RBL)

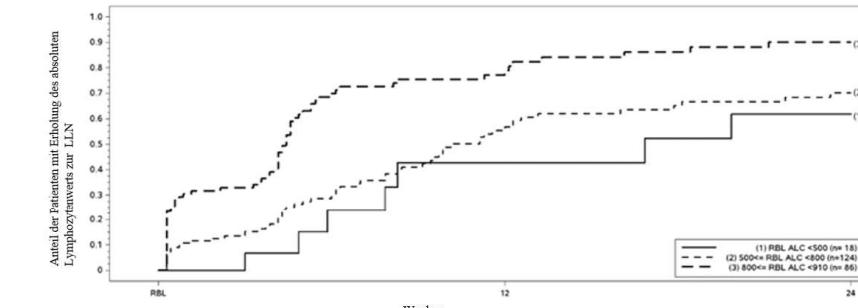


Tabelle 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit leichter Lymphopenie bei Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

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

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

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

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

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

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

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

^a Patienten mit ALC < 500 Zellen/mm³ bei RBL, ausgenommen Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tegomilfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Verabreichung rasch durch Esterasen zu demselben aktiven Metaboliten, Monomethylfumarat, metabolisiert, bevor sie den systemischen Kreislauf erreichen. Die PK-Vergleichbarkeit von Tegomilfumarat mit Dimethylfumarat durch die Analyse der Monomethylfumarat-Exposition wurde nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2), sodass ähnliche Wirksam-

keitsprofile zu erwarten sind. Auch die Art, das Muster und die Häufigkeit der in den beiden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudien gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren bei Tegomilfumarat und Dimethylfumarat ähnlich.

Klinische Studien mit Dimethylfumarat:

Es wurden 2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien über 2 Jahre (DEFINE mit 1.234 Patienten und CONFIRM mit 1.417 Patienten) mit Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) durchgeführt. Patienten mit progressiven MS-Verlaufsformen waren nicht in diesen Studien eingeschlossen. Wirksamkeit (siehe Tabelle 4 aus Seite 9) 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 MRT des Gehirns unterzogen wurden, die mindestens eine Gadolinium (Gd+)-aufnehmende Läsion aufzeigte. Die CONFIRM-Studie umfasste einen Auswerte-verblindeten (d. h. der Studienarzt/Prüfarzt, der das Ansprechen auf die Studienbehandlung beurteilt, war verblindet) Glatirameracetat-Referenzkomparator.

In der DEFINE-Studie wiesen die Patienten im Median folgende Ausgangscharakteristika auf: Alter 39 Jahre, Krankheitsdauer 7,0 Jahre, EDSS-Score 2,0. Darüber hinaus hatten 16 % der Patienten einen EDSS-Score > 3,5, 28 % hatten ≥ 2 Schübe im Vorjahr und 42 % hatten zuvor andere zugelassene MS-Therapien erhalten. In der MRT-Kohorte wiesen 36 % der Patienten, die an der Studie teilnahmen, bei Studienbeginn Gd+-Läsionen auf (Durchschnitt der Gd+-Läsionen 1,4).

Die CONFIRM-Patienten wiesen im Median folgende Ausgangscharakteristika auf: Alter 37 Jahre, Krankheitsdauer 6,0 Jahre, EDSS-Score 2,5. Darüber hinaus hatten 17 % der Patienten einen EDSS-Score > 3,5, 32 % hatten ≥ 2 Schübe im Vorjahr und 30 % hatten zuvor andere zugelassene MS-Therapien erhalten. In der MRT-Kohorte hatten 45 % der Patienten, die der Studie beitraten, Gd+-Läsionen bei 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 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.

Die ARR für Glatirameracetat und Placebo betrug in der CONFIRM-Studie 0,286 bzw. 0,401, was einer Reduktion um 29 % entspricht ($p = 0,013$) und mit den zugelassenen Verschreibungsinformationen übereinstimmt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9.

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 Langzeit-sicherheit 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 über alle drei Studien hinweg kontinuierlich mit Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich behandelt. 249 Patienten, die in den Studien DEFINE und CONFIRM zuvor mit Placebo behandelt wurden, erhielten in der Studie ENDORSE eine Behandlung 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 Patientenuntergruppe 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 innerhalb eines Jahres und mit einer oder mehreren Gd-aufnehmenden Läsionen im MRT des Gehirns (N = 42 in DEFINE; N = 51 in CONFIRM) oder,
- Patienten, die auf eine vollständige und angemessene Behandlung (mindestens ein Jahr) mit Beta-Interferon nicht angesprochen haben, die während der Therapie mindestens einen Rückfall im letzten Jahr erlitten haben und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gd-aufnehmende Läsion aufweisen, oder Patienten mit einer unveränderten oder erhöhten Rückfallrate im letzten Jahr im Vergleich zu den letzten zwei Jahren (N = 177 in DEFINE; N = 141 in CONFIRM).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Tegomilfumarat bei pädiatrischen Patienten ist nicht erwiesen. Da jedoch die Bioäquivalenz von Tegomilfumarat und Dimethylfumarat bei Erwach-

senen nachgewiesen wurde, ist aufgrund dieser Ergebnisse davon auszugehen, dass äquimolare Dosen von Tegomilfumarat bei jugendlichen RRMS-Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren zu ähnlichen Monomethylfumarat-Expositionswerten führen werden, wie sie in dieser Population mit Dimethylfumarat beobachtet wurden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei pädiatrischer RRMS wurde in einer randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten (Interferon beta-1a) Parallelgruppenstudie bei Patienten mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren untersucht. Einhundertfünfzig Patienten wurden randomisiert und erhielten 96 Wochen lang entweder Dimethylfumarat (240 mg zweimal täglich oral) oder Interferon beta-1a (30 µg intramuskulär einmal pro Woche). Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 96 keine neuen oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen auf MRT-Aufnahmen des Gehirns aufwiesen. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Anzahl der neuen oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen auf MRT-Scans des Gehirns in Woche 96. Es wurden deskriptive Statistiken erstellt, da für den primären Endpunkt keine Bestätigshypothese geplant 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

Klinische Studien mit Tegomilfumarat

Das klinische Entwicklungsprogramm mit Tegomilfumarat-Hartkapseln umfasst vier pharmakokinetische Studien an gesunden erwachsenen Probanden.

Die initiale Studie ermöglichte die Charakterisierung eines sicheren Dosierungsreichs für Tegomilfumarat, die Beschreibung der menschlichen Verstoffwechselung und die Auswahl einer endgültigen pharmazeutischen Formulierung für die nachfolgenden zentralen Bioäquivalenzstudien.

Tabelle 4: Klinische und MRT-Endpunkte der DEFINE- und CONFIRM-Studie

	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*
Ratenverhältnis (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)***
Läsion mittleres Verhältnis (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)**
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)**
Läsion mittleres Verhältnis (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

Die drei zentralen Bioäquivalenzstudien wurden unter verschiedenen Mahlzeitbedingungen durchgeführt. Alle drei Studien hatten ein ähnliches Design und wurden an ähnlichen Studienpopulationen gesunder männlicher und weiblicher Probanden durchgeführt.

Oral angewendetes Tegomilfumarat wird durch Esterasen schnell präsystemisch hydrolysiert und wird in seinen aktiven Primärmetaboliten, Monomethylfumarat, umgewandelt. Tegomilfumarat ist nach der oralen Gabe im Plasma nicht quantifizierbar. Daher wurden alle Bioäquivalenzbewertungen mit Tegomilfumarat mit Plasmakonzentrationen von Monomethylfumarat durchgeführt.

Die pharmakokinetische Bewertung hat die Exposition mit Monomethylfumarat nach oraler Verabreichung von 348 mg Tegomilfumarat und 240 mg Dimethylfumarat bewertet. Bioäquivalenzstudien mit Tegomilfumarat wurden unter nüchternen Bedingungen, fettarmen, kalorienarmen Bedingungen (entspricht der Einnahme einer leichten Mahlzeit oder eines Snacks) und unter fettreichen, kalorienreichen Bedingungen durchgeführt. Es wird erwar-

tet, dass Tegomilfumarat ein ähnliches Gesamtwirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie Dimethylfumarat aufweist.

Resorption

Da die Tegomilfumarat magensaftresistenten Hartkapseln Minitabletten enthalten, die mit einem magensaftresistenten Überzug geschützt sind, erfolgt die Resorption erst dann, wenn diese den Magen verlassen haben (im Allgemeinen in weniger als 1 Stunde). Die mediane T_{max} von Monomethylfumarat nach Verabreichung von Tegomilfumarat-Hartkapseln beträgt 2,0 Stunden (Bereich: 0,75 bis 5,0 Stunden), wenn Tegomilfumarat im nüchternen Zustand verabreicht wird, und 4,67 Stunden (Bereich: 0,67 bis 9,0 Stunden), wenn Tegomilfumarat im gesättigten Zustand verabreicht wird. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 348 mg im nüchternen bzw. im gesättigten Zustand betrug die mittlere Spitzenkonzentration von Monomethylfumarat (C_{max}) 2.846,12 ng/ml bzw. 1.443,49 ng/ml. Das Gesamtausmaß der Monomethylfumarat-Exposition (d. h. $AUC_{0-\infty}$) betrug im nüchternen bzw. gesättigten Zustand 3.693,05 h × ng/ml und bei

gesunden Probanden 3.086,56 h × ng/ml. Insgesamt stiegen C_{max} und AUC von Monomethylfumarat im untersuchten Dosisbereich (174,2 mg bis 348,4 mg Tegomilfumarat-Einzeldosen) ungefähr dosisproportional an.

Aufgrund der besseren Verträglichkeit hinsichtlich Hitzegefühl oder gastrointestinale Nebenwirkungen sollte Tegomilfumarat mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Monomethylfumarat nach oraler Verabreichung von 240 mg Dimethylfumarat schwankt zwischen 60 l und 90 l. Die Bindung von Monomethylfumarat an Humanplasmaproteine betrug weniger als 25 % und war nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Beim Menschen wird Tegomilfumarat weitgehend durch Esterasen metabolisiert, die im Magen-Darm-Trakt, im Blut und in den Geweben allgegenwärtig sind, bevor es in den Körperkreislauf gelangt. Der Esterase-Metabolismus von Tegomilfumarat erzeugt

Monomethylfumarat, den aktiven Metaboliten, und Tetraethylenglykol als wichtigsten inaktiven Metaboliten. Die mittlere Exposition gegenüber Tetraethylenglykol (TTEG; gemessen anhand der AUC_{0-t}) übersteigt die mittlere Exposition gegenüber Monomethylfumarat geringfügig um etwa 22 %. Beim Menschen wurden der Monomethylfumaryltetraethylenglykolester der Fumarsäure (FA-TTEG-MMF) und Fumaryltetraethylenglykol (FA-TTEG) als vorübergehende Nebenmetaboliten im Plasma im ng/ml-Bereich identifiziert. *In-vitro*-Daten unter Verwendung von S9-Faktionen aus der menschlichen Leber deuten auf einen schnellen Stoffwechsel zu Fumarsäure, Tetraethylenglykol bzw. Monomethylfumarat hin.

Die weitere Verstoffwechselung von Monomethylfumarat erfolgt über Esterasen, gefolgt vom Tricarbonsäurezyklus (TCA), ohne Beteiligung des Cytochrom P450 (CYP)-Systems. Fumarsäure, Zitronensäure und Glucose sind die entstehenden Metaboliten von Monomethylfumarat im Plasma.

Elimination

Monomethylfumarat wird hauptsächlich als Kohlendioxid mit der Ausatemluft ausgeschieden, nur Spuren davon werden im Urin wiedergefunden. 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.

Eine Anhäufung des Muttermedikaments oder des Monomethylfumarats ist bei mehrfacher Gabe von Tegomilfumarat im therapeutischen Schema nicht zu erwarten. Tetraethylenglykol (TTEG) wird mit einer mittleren \pm SA terminalen Halbwertszeit von $1,18 \pm 0,12$ Stunden aus dem Plasma eliminiert. Tetraethylenglykol wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Linearität

Die Monomethylfumarat-Exposition steigt bei Einzeldosen von Tegomilfumarat im untersuchten Dosisbereich von 174,2 mg bis 348,4 mg ungefähr dosisproportional an, was einem Dosisbereich von 120 mg bis 240 mg Dimethylfumarat entspricht.

Die Dosislinearität mit oralen Dimethylfumarat-Formulierungen hat gezeigt, dass die assozierte Monomethylfumarat-Exposition bei Einzel- und Mehrfachdosen im untersuchten Dosisbereich von 49 mg bis 980 mg ungefähr dosisproportional zunimmt.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Basierend auf den Ergebnissen der Varianzanalyse (ANOVA) ist das Körpergewicht die Hauptkvariate der Monomethylfumarat-Exposition (C_{max} und AUC) bei RRMS-Patienten, hatte jedoch keinen Einfluss auf die in den klinischen Studien untersuchten Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter.

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

Kinder und Jugendliche:

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

Da jedoch die Bioäquivalenz von Tegomilfumarat und Dimethylfumarat bei Erwachsenen nachgewiesen wurde, ist aufgrund dieser Ergebnisse davon auszugehen, dass äquimolare Dosen von Tegomilfumarat bei jugendlichen RRMS-Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren zu ähnlichen Monomethylfumarat-Expositions値en führen werden, wie sie in dieser Population mit Dimethylfumarat beobachtet wurden.

Nierenfunktionsstörungen:

Eine Bewertung der Pharmakokinetik bei Personen mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht durchgeführt.

Leberfunktionsstörungen:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenese

Es wurden keine Genotoxizitätsstudien mit Tegomilfumarat durchgeführt. Dimethylfumarat und Monomethylfumarat waren in einer Reihe von *In-vitro*-Untersuchungen negativ (Ames, Chromosomenaberration in Säuerzellen). Dimethylfumarat war im *In vivo*-Mikronukleusassay bei Ratten negativ. Der menschliche Metabolit FA-TTEG-MMF war in einem AMES-Test und einem kombinierten *In-vivo*-Mikronukleus- und Comet-Test an der Ratte negativ.

Karzinogenese

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität mit Tegomilfumarat durchgeführt. 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 Nierentubulusrkarzinomen bei 75 mg/kg/Tag

bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubulusrkarzinomen 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

In einer 90-tägigen vergleichenden toxikologischen Studie an Ratten mit Tegomilfumarat und Dimethylfumarat wurden bei mit Tegomilfumarat und Dimethylfumarat behandelten Tieren Veränderungen im Magen (fokale/multifokale Verdickung; nicht-glanduläre Epithelhyperplasie), den Nieren (tubuläre Basophilie/Vakuolisierung) und der Bauchspeicheldrüse (Azinuszellapoptose) in ähnlicher Häufigkeit und Schwere beobachtet. Alle mit Tegomilfumarat in Zusammenhang stehenden Befunde waren am Ende einer 28-tägigen Erholungsphase reversibel, mit Ausnahme einer minimalen Azinuszellapoptose in der Bauchspeicheldrüse der weiblichen Tiere der Tegomilfumarat- und Dimethylfumarat-Gruppe. Die Häufigkeit der Apoptose von Azinuszellen in der Bauchspeicheldrüse am Ende der Genesung war bei mit Tegomilfumarat behandelten Tieren geringer.

Eine 28-tägige intravenöse Toxizitätsstudie mit den menschlichen Metaboliten FA-TTEG-MMF und FA-TTEG zeigte keine Nebenwirkungen bei einer Exposition, die dem 8- bis 9,7-fachen der C_{max} bei der MRHD von Tegomilfumarat entsprach.

Es wurden Studien an Nagetieren, Kaninchen und Affen durchgeführt, denen eine Dimethylfumaratsuspension (Dimethylfumarat in 0,8 % Hydroxypropylmethylcellulose) mittels einer Sonde oral verabreicht wurde. In der Studie zur chronischen Toxizität bei Hunden 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

marat 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

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tegomilfumarat durchgeführt.

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei männlichen Ratten von 75, 250 und 375 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit hatte bis zur höchsten getesteten Dosis (mindestens das Zweifache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage) keine Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit. Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei weiblichen Ratten von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit und bis zum Tag 7 der Gestation führte zu einer Verminderung der Anzahl der Brunstzyklen per 14 Tage und Erhöhung der Anzahl der Tiere mit verlängertem Diöstrus bei der höchsten getesteten Dosis (das Elf-fache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage).

Diese Veränderungen wirkten sich jedoch nicht auf die Fertilität oder die Anzahl der erzeugten lebensfähigen Fötten 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 verzögterer 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 F 1-Nachkommen und zu einer Verzögerung der sexuellen Reife bei männlichen F 1-Ratten bei der 11-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage. Es gab keine Auswirkungen auf die Fertilität der F 1-Nachkommen. Das niedrigere Körpergewicht der Nachkommen wurde als sekundäre Auswirkung der Toxizität des Muttertiers erachtet.

Toxizität bei juvenilen Tieren

Es wurden keine Toxizitätsstudien mit Tegomilfumarat an Jungtieren durchgeführt.

Zwei Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten mit täglicher oraler Verabreichung von Dimethylfumarat ab dem postnatalen Tag 28 (PND) 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 Dimethylfumarat verstoffwechselt wird, im Rahmen einer Osteodensitometrie Veränderungen festgestellt. Der NOAEL-Wert für die densitometrischen Veränderungen bei jungen Ratten beträgt etwa das 1,5-fache der vermuteten AUC bei der empfohlenen pädiatrischen 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 (Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug)
Mikrokristalline Cellulose (E 460i)
Croscarmellose-Natrium (E 466)
Tinkum
Hochdisperzes Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat (E 1505)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Kapselhülle

Gelatine (E 428)
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)

Kapselbeschriftung (weiße Druckfarbe)

Schellack
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE Flaschen: 30 Monate
oPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackung: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE-Flaschen:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
oPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackung:
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen:
Flaschen mit kindersicheren Polypropylen-Verschlüssen und Trockenmittelbehälter (ein Behälter für 174 mg und zwei Behälter für 348 mg).

174 mg magensaftresistente Kapseln:
Flasche mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln.

348 mg magensaftresistente Kapseln:
Flaschen mit 56 oder 168 (3 x 56) magensaftresistenten Hartkapseln.

Den/die Trockenmittelbehälter nicht verschlucken!

oPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blister:

174 mg magensaftresistente Kapseln:
Packung mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln.

348 mg magensaftresistente Kapseln:
Packung mit 56 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

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien
Tel: +34 93 475 96 00
E-Mail: medinfo@neuraxpharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/001
EU/1/25/1947/002
EU/1/25/1947/003
EU/1/25/1947/004
EU/1/25/1947/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.07.2025

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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