

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fumaderm® initial magensaftresistente Tabletten für Erwachsene
 Fumaderm® magensaftresistente Tabletten für Erwachsene

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Die in Fumaderm initial und Fumaderm enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteile sind Dimethylfumarat; Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz; Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält:

	Fumaderm initial	Fumaderm
Dimethylfumarat	30 mg	120 mg
Ethylhydrogenfumarat, Calciumsalz	67 mg	87 mg
Ethylhydrogenfumarat, Magnesiumsalz	5 mg	5 mg
Ethylhydrogenfumarat, Zinksalz	3 mg	3 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fumaderm initial:

Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der Fumaderm-Therapie.

Fumaderm:

Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fumaderm initial:

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsanleitung:

Um ein optimales Wirkungs- und Verträglichkeitsprofil zu erreichen, empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung.

In der ersten Behandlungswoche wird täglich 1 magensaftresistente Tablette Fumaderm initial abends eingenommen. In der zweiten Behandlungswoche wird morgens und abends je 1 magensaftresistente Tablette Fumaderm initial eingenommen.

Während der dritten Behandlungswoche (tägliche Einnahme von 3 × 1 magensaftresistenten Tablette Fumaderm initial) wird diese Behandlung nach Aufbrauchen der

Packung beendet und unmittelbar mit Fumaderm (tägliche anfängliche Einnahme von 1 × 1 magensaftresistenten Tablette Fumaderm abends) fortgesetzt.

Woche	Dosierung		
	Morgens	Mittags	Abends
1	–	–	1
2	1	–	1
3	1	1	1

Fumaderm:

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsanleitung:

Im Allgemeinen erfolgt nach der verträglichkeitsverbessernden Vorbehandlung mit Fumaderm initial anschließend zum Ende der dritten Behandlungswoche der Übergang auf Fumaderm.

In der ersten Behandlungswoche mit Fumaderm wird täglich 1 × 1 magensaftresistente Tablette Fumaderm abends eingenommen.

Je nach individueller Verträglichkeit erfolgt eine wöchentliche Steigerung um je 1 magensaftresistente Tablette Fumaderm nach folgendem Schema:

Woche	Dosierung		
	Morgens	Mittags	Abends
1	–	–	1
2	1	–	1
3	1	1	1
4	1	1	2
5	2	1	2
6	2	2	2

Die maximale tägliche Dosierung von 3 × 2 magensaftresistenten Tabletten Fumaderm darf nicht überschritten werden. In vielen Fällen ist jedoch die Verabreichung der maximalen Tagesdosis nicht erforderlich.

Mit ersten Therapieeffekten ist erfahrungsgemäß nach der 4. bis 6. Behandlungswoche zu rechnen.

Nach Abklingen der Hautreaktionen sollte untersucht werden, die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis mit Fumaderm langsam zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die magensaftresistenten Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit zu oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Generell ist darauf zu achten, dass über den Tag genügend Flüssigkeit (1½ bis 2 Liter) aufgenommen wird. Die Dauer der Einnahme bestimmt der behandelnde Arzt. Ausreichende Erfahrungen im Rahmen von klinischen Prüfungen liegen für eine Behandlungszeit von 4 Monaten vor. Darüber hinaus liegen Erfahrungen für Behandlungszeiträume bis zu 36 Monaten aus Anwendungsbeobachtungsstudien vor.

4.3 Gegenanzeigen

Fumaderm initial und Fumaderm sollen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni.
- bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen.
- wegen des Behandlungsrisikos (Nutzen-Risiko-Relation) nicht bei leichten Formen der Psoriasis vulgaris, wie z. B. die umschriebene Plaque Psoriasis oder die chronisch stationäre Plaque Psoriasis bei einer Ausdehnung von weniger als 10 % der Körperoberfläche.
- wegen fehlender ausreichender klinischer Erfahrung nicht bei Psoriasis pustulosa.
- bei Personen unter 18 Jahren.
- bei Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laborkontrollen

Blutbild: Vor der Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) zu kontrollieren. Bei Werten außerhalb des Normbereiches darf keine Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm erfolgen. Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) alle 4 Wochen durchzuführen.

Blut- und Urinwerte: Ebenso sind vor Beginn und im Verlauf der Behandlung dann alle 4 Wochen die Aktivität von AST, ALT, Gamma-GT und AP, die Konzentrationen von Serumkreatinin, Serumbilirubin sowie Protein und Glukose im Urin und Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen auf Leber und Nieren zu bestimmen.

Arzneimittelbedingter Leberschaden: Die Behandlung mit Fumaderm kann zu einem arzneimittelbedingten Leberschaden führen, der mit einem signifikanten Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT, Laktatdehydrogenase), Bilirubin und alkalischen Phosphatase einhergeht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Fanconi-Syndrom: Eine frühzeitige Diagnosestellung des Fanconi-Syndroms und das Absetzen der Fumaderm-Therapie sind wichtig, um die Entstehung einer Nierensuffizienz und eines Fanconi-Syndroms einhergehend mit Osteomalazie zu verhindern. Die wichtigsten Anzeichen des Fanconi-Syndroms sind typischerweise Auffälligkeiten im Urin wie Proteinurie, Glykosurie bei normalem Blutzuckerspiegel, Hyperaminoazidurie und Phosphaturie, möglicherweise gleichzeitig mit Hypophosphatämie. Sofern das Fanconi-Syndrom unbehandelt bleibt, können Symptome wie Polyurie, Polydipsie und proximale Muskelschwäche auftreten. In seltenen Fällen kann es zu einer hypophosphatämischen Osteomalazie mit unspezifischen Knochenschmerzen, erhöhter alkalischer Phosphatase im Serum und Stressfrakturen kommen. Diese Störungen und die Veränderungen der Laborwerte sind nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel.

Das Fanconi-Syndrom kann ohne einen erhöhten Kreatininspiegel oder eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auftreten.

Im Fall von unklaren Symptomen, wie sie oben beschrieben werden, sollte ein Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende weiterführende Untersuchungen sollten veranlasst werden.

Kriterien zum Beenden der Therapie

Leukopenie: Bei starker Abnahme der Leukozytenzahl – insbesondere bei Werten unter 3.000/µl – ist die Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm sofort abzubrechen.

Lymphopenie: Beim Absinken der Lymphozytenzahl unter 500/µl ist die Therapie sofort abzubrechen.

Beim Absinken der Lymphozytenzahl unter 700/µl muss die Dosis halbiert werden. Wenn bei erneuter Kontrolle nach 4 Wochen die absolute Lymphozytenzahl unter 700/µl bleibt, muss die Behandlung beendet werden. Alternative Ursachen für die Lymphopenie sollten ausgeschlossen werden. Das Risiko einer opportunistischen Infektion einschließlich einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie kann nicht ausgeschlossen werden, wenn die Therapie im Falle einer Lymphopenie mit einer Lymphozytenzahl unter 700/µl weitergeführt wird.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)/opportunistische Infektionen: Fälle von opportunistischen Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann. PML wird wahrscheinlich durch eine Kombination von Faktoren verursacht.

Eine vorherige Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung, um eine PML entwickeln zu können. Risikofaktoren können eine vorherige Behandlung mit immunsuppressiven Therapien und das Vorhandensein von bestimmten Begleiterkrankungen (wie z. B. einige Autoimmunerkrankungen oder maligne hämatologische Erkrankungen) umfassen. Ein verändertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können auch Risikofaktoren darstellen.

Eine anhaltende schwere oder moderate Lymphopenie unter Therapie mit Fumaderm gilt als Risikofaktor für eine PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, vor allem auf neurologische Defizite, kognitive oder psychiatrische Symptome hinsichtlich PML, überwacht werden. Falls eine PML vermutet wird, sollte die Behandlung mit Fumaderm sofort abgebrochen und weitere geeignete neurologische und radiologische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

Andere hämatologische Erkrankungen: Die Therapie sollte sofort abgebrochen werden und Vorsicht ist geboten, wenn andere pa-

thologische Veränderungen des Blutbildes vorliegen.

In allen Fällen sollte das Blutbild bis zur Normalisierung kontrolliert werden.

Andere Laboranomalien: Bei jedem Kreatininanstieg über der Norm ist die Therapie abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Cyclosporine, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamente mit bekanntem schädlichen Einfluss auf die Nieren dürfen nicht gleichzeitig mit Fumaderm initial/Fumaderm angewendet werden.

Während der Behandlung mit Fumaderm initial/Fumaderm muss eine gleichzeitige topische Anwendung von Fumarsäurederivaten z. B. in Form von Salben und/oder Bädern vermieden werden, da die zusätzliche perkutane Aufnahme von Fumarsäurederivaten aus Externa und Bädern zu einer Intoxikation infolge Überschreitung der maximal tolerierbaren Dosis führen könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung bestehen, sollten Fumaderm initial und Fumaderm in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da für Schwangere bisher keine Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen.

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

Fumaderm initial und Fumaderm haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, oder unbekannt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:

– Gesichtsrötung und Hitzegefühl (Flush)
Diese Beschwerden treten sehr häufig zu Beginn der Therapie auf und werden in der Regel im Verlauf der Behandlung geringer. Bei starker Ausprägung können sie aber auch zum Abbruch der Behandlung führen.

Selten:

– allergische Hautreaktionen

Nach Absetzen der Therapie sind diese Beschwerden reversibel.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

– Durchfall (Diarrhoe)

Häufig:

– Völlegefühl
– Oberbauchkrämpfe
– Blähungen

Gelegentlich:

– Übelkeit

Diese unerwünschten Wirkungen treten sehr häufig zu Beginn der Therapie auf und gehen im Laufe der Behandlung in der Regel zurück.

Meist kann eine Dosisreduzierung die Beschwerden mildern. Sollten jedoch diese Nebenwirkungen nicht abklingen, so muss der behandelnde Arzt über die Fortführung der Therapie entscheiden.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich:

– Müdigkeit
– Benommenheit
– Kopfschmerzen

Im Laufe der Behandlung gehen diese unerwünschten Wirkungen in der Regel zurück. Meist kann eine Dosisreduktion die Beschwerden mildern.

Sollten jedoch diese Nebenwirkungen nicht abklingen, so muss der behandelnde Arzt über die Fortführung der Therapie entscheiden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutbildveränderungen wie Leuko- und Lymphopenie sowie Eosinophilie unterschiedlicher Ausprägung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4):

Sehr häufig:

– Lymphopenie (ca. 50 % der Patienten)
– leichte Leukopenie (ca. 11 % der Patienten)

Häufig:

– schwere Formen von Lymphopenie (unter 500/µl)

– vorübergehende Eosinophilie

Sehr selten:

– persistierende Eosinophilie

Nach Absetzen der Therapie sind o. g. Blutbildveränderungen reversibel.

Sehr selten:

– Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Einzelfall

– irreversible Panzytopenie

Bei starker Abnahme der Leukozytenzahl – insbesondere bei Werten unter 3.000/µl – und beim Absinken der Lymphozytenzahl unter 500/µl ist die Behandlung mit Fumaderm initial und Fumaderm sofort abzubrechen (beachten Sie diesbezüglich auch die weiteren Hinweise im Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:

- Proteinurie
- Erhöhung der Serumkreatininkonzentration

Bei jedem Kreatininanstieg über die Norm ist die Therapie abzubrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

- Erhöhung der Leberwerte (AST, ALT, Gamma-GT) (siehe Abschnitt 4.4)

Sonstige Nebenwirkungen

Erfahrungen nach Markteinführung

Gelegentlich:

- Thrombozytopenie

Häufigkeit unbekannt:

- Nierenversagen
- Es wurden Fälle von Fanconi-Syndrom (Resorptionsstörung des renalen proximalen Tubulus) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Es wurden Fälle von opportunistischen Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), im Rahmen einer anhaltenden Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 700/μl berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Erbrechen

Pädiatrische Population

In einer relativ kleinen (n = 134), doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie mit 10- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris traten zusätzlich folgende Nebenwirkungen auf (siehe auch Abschnitt 5.1):

- Gelegentlich: Ein Fall eines arzneimittelbedingten Leberschadens, einschließlich eines signifikanten Anstiegs der Leberenzyme (AST, ALT, Laktatdehydrogenase), des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase und Splenomegalie, wurde berichtet.
- Sehr häufig: Erbrechen

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen zur Entfernung der Noxen und Verminderung der gastrointestinalen Absorption ist eine symptomatische Behandlung angezeigt. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: systemische Antipsoriatika, ATC-Code: D05 BX51

Präklinische Studien liegen in Ermangelung geeigneter Tiermodelle nicht vor. Die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Fumarsäureester bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris basieren derzeit auf folgenden wissenschaftlichen Ergebnissen: Fumarsäureester beeinflussen die Regulationsstelle der Succinatdehydrogenase im Zitronensäurezyklus.

Dimethylfumarat, Monomethylfumarat (Metabolit von Dimethylfumarat) sowie Monomethylfumarat hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen.

Unter Therapie mit Fumaderm initial/Fumaderm wird die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen verringert, was begleitet wird von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose.

Monomethylfumarat beeinflusst das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen. Es erfolgt eine gesteigerte Sekretion der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10.

In den sicherheitspharmakologischen Untersuchungen mit Fumaderm initial/Fumaderm (Wirkstoffgemisch) wurde am narkotisierten Hund eine blutdrucksenkende Wirkung im hohen Dosisbereich beobachtet. Im akuten Versuch zeigte sich an der Ratte eine gesteigerte Saluresis, in den reproduktions-toxikologischen Studien eine erhöhte Diurese. Eine Bestätigung dieser Befunde (Blutdrucksenkung, gesteigerte Saluresis und Diurese) fand sich bei Gabe therapeutischer Dosierungen in der Klinik nicht.

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fumaderm initial und Fumaderm wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an 10- bis 17-jährigen männlichen und weiblichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris untersucht. 134 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 für 20 Wochen entweder dem Fumaderm-Arm oder dem Placebo-Arm zugewiesen. Danach erhielten diejenigen Patienten, die ursprünglich Fumaderm erhalten hatten, für weitere 20 Wochen Fumaderm. Patienten, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugewiesen waren, erhielten in dieser Phase ebenfalls für 20 Wochen Fumaderm. Anschließend wurden alle noch in der Studie verbliebenen Patienten für 20 Wochen nachbeobachtet, ohne während dieser Zeit Fumaderm einzunehmen.

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war höher bei Studienteilnehmern, die für 20 Wochen mit Fumaderm behandelt wurden (64,5 %) als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden (32,6 %). Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse gemäß bevorzugter Bezeichnung in der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren Schmerzen Oberbauch (Fumaderm: 29,7 %; Placebo: 14,0 %), Diarrhoe (Fumaderm: 28,6 %; Placebo: 9,3 %), Abdominalschmerz (Fumaderm: 24,2 %; Placebo: 9,3 %), Übelkeit (Fumaderm: 20,9 %; Placebo: 11,6 %) und

Erbrechen (Fumaderm: 11,0 %; Placebo: 4,7 %).

Es ist zu beachten, dass diese Daten mit Vorsicht zu betrachten sind in Bezug auf die begrenzte Exposition der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe. Ereignisse von Bauchschmerzen, Übelkeit und Proteinurie traten bei Kindern / Jugendlichen in klinischen Studien häufiger auf als bei Erwachsenen.

Ein Fall eines arzneimittelbedingten Leberschadens einschließlich eines signifikanten Anstiegs der Leberenzyme (AST, ALT, Laktatdehydrogenase), des Gesamtbilirubins, der alkalischen Phosphatase und Splenomegalie wurde berichtet. Ein Rückgang der Nebenwirkung wurde nach Absetzen der Behandlung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Diese Daten sind angesichts der eingeschränkten Medikamentenexpositionszeit bei Kindern und Jugendlichen mit Vorsicht zu betrachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen wurden *in vitro* und *in vivo* durchgeführt.

Die Untersuchungen an Ratte und Hund zeigen, dass nach oraler Gabe der Fumaderm-Wirkstoffmischung die Einzelstoffe nahezu vollständig resorbiert werden (ca. 30 min bis 2 h), wobei Dimethylfumarat im Darm offenbar sehr schnell zu Monomethylfumarat hydrolysiert wird.

Maximale Blutspiegel wurden 15 min bzw. 1 h nach der Gabe erreicht.

Die Versuche an der Ratte mit markiertem Dimethylfumarat bei oraler Verabreichung zeigten, dass offenbar die Hauptausscheidung über die Atemluft erfolgt, über Harn und Kot dagegen nur relativ geringe Mengen ausgeschieden werden.

Auch in Metabolisierungsversuchen im Humanserum (*in vitro*) zeigte sich, dass Dimethylfumarat schnell und vollständig zu Methylhydrogenfumarat (bei einer Halbwertszeit von 11,6 Minuten) hydrolysiert wird. Der Abbau von Methylhydrogenfumarat im Serum verläuft dagegen sehr langsam (Halbwertszeit ca. 36 Stunden).

Dimethylfumarat und Fumarsäure zeigen keine Proteinbindung. Für Methylhydrogenfumarat beträgt diese ca. 50 % und bei Ethylhydrogenfumarat ca. 60 %.

Es konnte *in vivo* keine Zunahme der Fumarsäure (Metabolit) festgestellt werden. Die Fumarsäure-Konzentration blieb bei allen Versuchen konstant.

In Probandenversuchen zeigte sich, dass Dimethylfumarat im Blut nicht nachweisbar ist, sondern nur sein 1. Metabolit Methylhydrogenfumarat. Dies ist auf die rasche Hydrolyse von Dimethylfumarat zurückzuführen. Die maximale Konzentration von Methylhydrogenfumarat (2,40 mg/l) im Blut wird nach 5–6 Stunden erreicht. Die mittlere „lag-time“ *in vivo* von 313 Minuten (5–6 Stunden) bestätigt die Magensaftresistenz. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit liegt bei ca. 80 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der **akuten Toxizität** erwiesen sich die Komponenten der Fumaderm initial/Fuma-

derm magensaftresistenten Tabletten in der Kombination weniger toxisch als einzeln (LTD, LD₅₀).

Die **chronischen Toxizitätsuntersuchungen** an Ratte und Hund bei oraler Applikation zeigten folgende Ergebnisse:

Die wiederholte orale Verabreichung von Fumaderm initial/Fumaderm führte in den ersten Versuchswochen an der Ratte zu Leukozytose und Lymphopenie sowie zu einer Erhöhung des Lebergewichtes.

Im Vordergrund stehen im toxischen Dosisbereich die Magenschädigungen, die sich nur klinisch (Hund: Erbrechen) oder pathologisch-anatomisch (Ratte: Pachydermie des Magens, Hyperplasie und Hyperkeratose der kutanen Schleimhaut des Vormagens, die z. T. in Papillome und Karzinome übergingen) zeigten. Sie sind aller Wahrscheinlichkeit nach Folge der Säurewirkung der Wirkstoffe. Bei der Bewertung dieses Phänomens sollte berücksichtigt werden, dass die humantherapeutische Anwendung von Fumaderm initial/Fumaderm in Form von magensaftresistenten Tabletten erfolgt und eine entsprechende Schädigung am Menschen ausgeschlossen sein sollte.

Eine 52-wöchige Fumarsäureester-Gabe erzeugte sowohl bei Ratten als auch bei Hunden eine dosisabhängige Nierentoxizität, die sich in erhöhten Harnstoffwerten im Serum und pathomorphologischen Veränderungen manifestierte. Darüber hinaus traten bei der männlichen Ratte bei einer 10-fach höheren, als in der Klinik maximal eingesetzten Dosierung, benigne Leydig-Zell-Tumoren auf.

Nach einer 26-wöchigen Applikation von Fumaderm traten die Nieren- und Hodenveränderungen nicht auf. In Studien mit Dimethylfumarat, ein Bestandteil von Fumaderm, wurden nach wiederholter oraler Verabreichung bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Nierenveränderungen beobachtet. Bei allen Spezies wurde eine Regeneration der Nierentubuli-Epithelien beobachtet, was auf eine Schädigung hinweist.

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen unter Fumaderm haben bei Dosierungen bis in den maternal-toxischen Bereich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben. Erst in den maternal-toxischen Dosierungen traten embryo- und fetotoxische Wirkungen (Wachstumsretardierung, Letalität) auf.

In einer **Fertilitätsstudie** mit Fumaderm an Ratten fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Fertilität.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Fumaderm in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob die einzelnen Bestandteile des vorliegenden Wirkstoffgemisches in die Muttermilch übergehen.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen der *in vitro* und *in vivo* **Mutagenitätsstudien** kann für den Menschen ein mutagenes Potential sowohl für das Wirkstoffgemisch als auch für die Einzelkomponenten ausgeschlossen werden.

Kanzerogenitätsstudien liegen für Fumaderm nicht vor. Studien zur Karzinogenität mit einem der Bestandteile von Fumaderm, Dimethylfumarat, wurden an Mäusen und

Ratten über einen Zeitraum bis zu 2 Jahren durchgeführt.

Dimethylfumarat wurde oral mit Dosen von 25, 75, 200 und 400 mg/kg/Tag bei Mäusen und mit Dosen von 25, 50, 100 und 150 mg/kg/Tag bei Ratten verabreicht. Bei Mäusen stieg die Häufigkeit von Nierentubulustumoren bei 75 mg/kg/Tag bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubulustumoren bei 100 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die ungefähr der dreifachen für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach. Fumaderm ist eine Wirkstoffkombination von Dimethylfumarat und anderen Fumaraten. Die Relevanz dieser Ergebnisse der unter Dimethylfumarat durchgeführten Studien bei der therapeutischen Anwendung von Fumaderm ist daher nicht bekannt.

Eine Beeinflussung des **Immunsystems** konnte im Rahmen der vorliegenden subakuten und chronischen Studien bei systemischer Anwendung von Fumarsäureestern (Wirkstoffgemisch) nicht beobachtet werden.

In gezielten **Sensibilisierungsversuchen** an Meerschweinchen dagegen erwiesen sich Fumarsäureester (Wirkstoffgemisch) und Monoethylfumarat nach dermalen Applikation als sensibilisierend.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fumaderm initial:

Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1), Macrogol 6000, Simecon, Povidon, Triethylcitrat, mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid.

Fumaderm:

Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1), Macrogol 6000, Simecon, Povidon, Triethylcitrat, mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fumaderm initial:

40 magensaftresistente Tabletten
Packung mit 4 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten:

Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium-Folie.

Fumaderm:

70 magensaftresistente Tabletten
Packung mit 7 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten:

Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium-Folie.

100 magensaftresistente Tabletten
Packung mit 10 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten:

Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium-Folie.

200 magensaftresistente Tabletten
Packung mit 20 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten:

Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium-Folie.

200 magensaftresistente Tabletten
Klinikpackung
Packung mit 20 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten.

Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium-Folie.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen GmbH
Riedenburger Str. 7
81677 München
Tel.: 089-99 6170
Hotline: 0800-3636 400
Fax: 089-99 617 199

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

27561.00.00
27561.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. August 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt