

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Hartgelatine kapseln 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 Hartgelatine kapseln 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 Dosiseinnahme warten.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 174 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 348 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

Tegomilfumarat sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von 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 Leukenzephalopathie (PML).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tegomilfumarat und Dimethylfumarat werden bei oraler Verabreichung zu Monomethylfumarat metabolisiert (siehe Abschnitt 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 Urintest) 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 Gesamtbilirubinspiegels ($\geq 2 \times \text{ULN}$), 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 Gesamtbilirubinspiegels 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 Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Tegomilfumarat wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Die Behandlung mit Tegomilfumarat darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) 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 (Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte die Behandlung aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte von $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ bis $< 0,8 \times 10^9/\text{l}$ 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 Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML unten).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit 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 Lymphozytenzahlen) 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 gastrointestinalen Erkrankungen nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegefühl

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

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

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 wiederaufgenommen 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 lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten.

Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

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 Kortikosteroiden 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 Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich behandelt wurden (N = 38) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate erhielten (N = 33) eine vergleichbare Immunantwort (definiert als einen ≥ 2 -fachen Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titors 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-Titors gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die 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 Tegomilfumarat 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 Tegomilfumarat erhöhen (siehe Abschnitt 4.4, Blut-/Laboruntersuchungen).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Dimethylfumarat nicht und war nicht mit einer Zunahme von Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum großer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von Dimethylfumarat vermieden werden, da Alkohol die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen kann.

Wirkungen von Dimethylfumarat auf andere Substanzen

Obwohl keine Untersuchungen mit Tegomilfumarat 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 Tegomilfumarat 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 Schwangerschaftswochen, 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 Tegomilfumarat während der Schwangerschaft vermieden werden. Tegomilfumarat 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 Tegomilfumarat 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 Tegomilfumarat 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 Tegomilfumarat 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tegomilfumarat 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 gastrointestinalen 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 nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Spontanmeldungen stammen.

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

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- 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)

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
	Hitzevallung	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
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Arzneimittelbedingter Leberschaden	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
	Alopezie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	Ketonkörper im Urin	Sehr häufig
	Albumin im Urin nachweisbar	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig

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 % 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 gastrointestinalen 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 Transaminase-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.

Leberenzymerrhöhungen 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 Leukoencephalopathie (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 (Lymphozytenzahlen überwiegend $< 0,5 \times 10^9/l$ über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ($> 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.

In einigen PML-Fällen, bei denen die T-Zell-Subpopulation zum Zeitpunkt der PML-Diagnose bestimmt wurde, waren die CD8+-T-Zellzahlen auf $< 0,1 \times 10^9/l$ gesunken, wobei die Abnahme bei den CD4+-T-Zellzahlen variierte (im Bereich von $< 0,05$ bis $0,5 \times 10^9/l$) und eher der Gesamtschwere der Lymphopenie-Erkrankung entsprach ($< 0,5 \times 10^9/l$ 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 1736 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 Lymphozytenzahl (ALC) bei Patienten mit Herpes-zoster-

Infektionen nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times 10^9/l$) oder schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ bis $0,2 \times 10^9/l$) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laboranomalien

In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei 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 Erwachsenenpopulation nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe häufiger (≥ 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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) runterreguliert 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

und beim Ausgangswert für die Erholung (RBL) eine leichte, mäßige oder schwere Lymphopenie hatten, sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Der Standardfehler des Kaplan-Meier-Schätzers zur Schätzung der Überlebensfunktion wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.

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

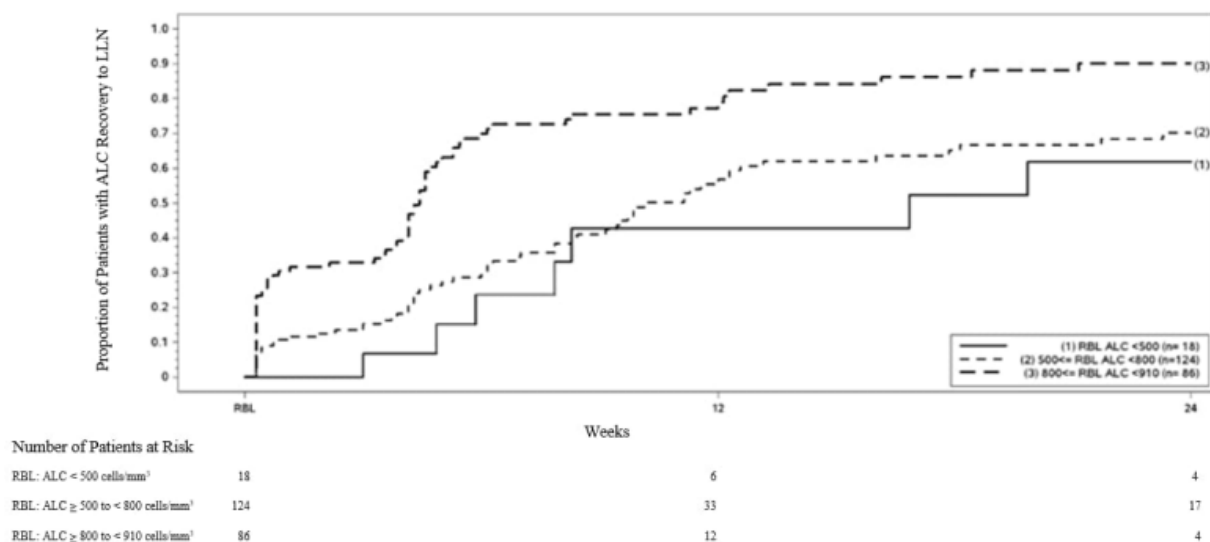


Tabelle 1: Kaplan-Meier-Methode; Anteil der Patienten mit leichter Lymphopenie bei Ermittlung des RBL, die schätzungsweise die LLN erreichen werden, unter Ausschluss von Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie

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.

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 Wirksamkeitsprofile 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) 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 Auswerter-verblindeten (d.h. der Studienarzt/Prüfarzt, der das Ansprechen auf die Studienbehandlung beurteilt, war verblindet) Glatirameracetat-Referenzkomparator.

In der DEFINE-Studie wiesen die Patienten 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.

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 an 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

In eine offene, nicht-kontrollierte Verlängerungsstudie über 8 Jahre (ENDORSE) wurden 1.736 geeignete RRMS-Patienten aus den Zulassungsstudien (DEFINE und CONFIRM) aufgenommen. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Dimethylfumarat bei Patienten mit RRMS. Von den 1.736 Patienten wurde etwa die Hälfte (909, 52 %) 6 Jahre oder länger behandelt. 501 Patienten wurden 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 Patientensubgruppe mit hoher Krankheitsaktivität ein konstanter Behandlungseinfluss auf Schübe beobachtet, während die Auswirkung auf die Zeit bei 3-monatiger anhaltender Behinderungsprogression nicht eindeutig nachgewiesen wurde. Aufgrund des Studiendesigns wurde eine hohe Krankheitsaktivität definiert als:

- Patienten mit 2 oder mehr Schüben 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 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-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 Bestätigungshypothese 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 Dosierungsbereichs für Tegomilfumarat, die Beschreibung der menschlichen Stoffwechselung und die Auswahl einer endgültigen pharmazeutischen Formulierung für die nachfolgenden zentralen Bioäquivalenzstudien.

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 erwartet, 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-inf}) betrug im nüchternen bzw. gesättigten Zustand 3.693,05 ng/ml*h und bei gesunden Probanden 3.086,56 ng/ml*h. 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 gastrointestinaler 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 Humanplasmaeiproteine 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 Monomethylfumaryl-tetraethylenglykolester der Fumarsäure (FA-TTEG-MMF) und Fumaryl-tetraethylenglykol (FA-TTEG) als vorübergehende Nebenmetaboliten im Plasma im ng/ml-Bereich identifiziert. *In-vitro*-Daten unter Verwendung von S9-Fractionen 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 assoziierte 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 Hauptkovariate 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-Expositionswerten 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 Säugerzellen). 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 Nierentubuluskarzinomen bei 75 mg/kg/Tag bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubuluskarzinomen und Leydig-Zell-Adenomen der Hoden bei 100 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die ungefähr der doppelten für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für das Risiko für den Menschen nicht bekannt.

Die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen und Karzinomen im nichtglandulären Magen (Vormagen) war bei Mäusen bei äquivalenter Exposition zur für den Menschen empfohlenen Dosis und bei Ratten bei Exposition unter der für den Menschen empfohlenen Dosis erhöht (basierend auf AUC). Der Vormagen von Nagetieren hat kein Pendant beim Menschen.

Toxikologie

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 % Hydroxypropylmethylzellulose) 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 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 Elffache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage).

Diese Veränderungen wirkten sich jedoch nicht auf die Fertilität oder die Anzahl der erzeugten lebensfähigen Föten aus.

Es wurde nachgewiesen, dass Dimethylfumarat über die Plazentamembran in das fetale Blut von Ratten und Kaninchen gelangt, mit einem Verhältnis der Fötus- zu Mutterplasmakonzentration von 0,48 bis 0,64 bzw. 0,1. Bei Ratten oder Kaninchen wurden bei keiner Dimethylfumarat-Dosis Fehlbildungen beobachtet. Die orale Verabreichung von Dimethylfumarat mit Dosen von 25, 100 und

250 mg/kg/Tag bei trächtigen Ratten während der Organogenese führte zu Nebenwirkungen beim Muttertier bei der 4-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage und zu einem niedrigen Fötusgewicht und verzögerter Ossifikation (Mittelfußknochen und Phalangen der Hintergliedmaßen) bei der 11-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage. Das niedrigere Fötusgewicht und die verzögerte Ossifikation wurden als sekundäre Auswirkung der Toxizität des Muttertiers erachtet (vermindertes Körpergewicht und verminderte Nahrungsaufnahme).

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei trächtigen Kaninchen während der Organogenese mit Dosen von 25, 75 und 150 mg/kg/Tag wirkte sich nicht auf die Entwicklung des Embryos/Fötus aus und führte zu einem verminderten Körpergewicht des Muttertiers bei der 7-fachen empfohlenen Dosis und zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate bei der 16-fachen empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage.

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei Ratten während der Trag- und Laktationszeit von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag führte zu einem niedrigeren Körpergewicht der 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 Monomethylfumarat 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 (E460i)
Croscarmellose-Natrium(E466)
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat (E1505)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172)

Kapselhülle

Gelatine (E428)
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E133)

Kapselbeschriftung (weiße Druckfarbe)

Schellack
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)
Propylenglycol (E1520)

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-Aluminiumblister

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, SL
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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Zypern

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

< Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).>

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic safety update reports (PSURs)]**

<Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.>

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln
Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 174,2 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistente Hartkapsel
14 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Trockenmittelbehälter nicht verschlucken. Der Behälter sollte in der Flasche bleiben, bis alle Kapseln verabreicht wurden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RIULVY 174 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT – FLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln

Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 174,2 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

14 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Trockenmittelbehälter nicht verschlucken. Der Behälter sollte in der Flasche bleiben, bis alle Kapseln verabreicht wurden.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<Nicht zutreffend.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

<Nicht zutreffend.>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON – BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln

Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 174,2 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

14 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIULVY 174 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln

Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 348,4 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistente Hartkapsel

56 magensaftresistente Hartkapseln

168 magensaftresistente Hartkapseln (3x56)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Trockenmittelbehälter nicht verschlucken. Die Behälter sollten in der Flasche bleiben, bis alle Kapseln verabreicht wurden.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/004 (56 gastro-resistant hard capsules)
EU/1/25/1947/005 (168 gastro-resistant hard capsules in 3 bottles of 56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RIULVY 348 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln

Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 348,4 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Magensaftresistente Hartkapsel

56 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Trockenmittelbehälter nicht verschlucken. Die Behälter sollten in der Flasche bleiben, bis alle Kapseln verabreicht wurden.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/004 (56 gastro-resistant hard capsules)
EU/1/25/1947/005 (168 gastro-resistant hard capsules in 3 bottles of 56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<Nicht zutreffend.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

<Nicht zutreffend.>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON – BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln

Tegomilfumarat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 348,4 mg Tegomilfumarat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

56 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1947/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

RIULVY 348 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln
Tegomilfumarat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln
Tegomilfumarat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Patienten

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln Tegomilfumarat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RIULVY und wofür wird es angewendet?
2. Was Sie vor der Einnahme von RIULVY beachten müssen
3. Wie ist RIULVY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RIULVY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RIULVY und wofür wird es angewendet?

Was RIULVY ist

RIULVY ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff **Tegomilfumarat** enthält.

Wofür wird RIULVY angewendet?

RIULVY wird zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (MS) bei Patienten ab 13 Jahren angewendet.

MS ist eine chronische Erkrankung, die das zentrale Nervensystem (ZNS), einschließlich Gehirn und Rückenmark angreift. Schubförmig remittierende MS ist gekennzeichnet durch wiederholte Anfälle (Schübe) von Symptomen des Nervensystems. Die Symptome unterscheiden sich je nach Patient, typisch sind aber Geh-, Gleichgewichts- und Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen oder Doppelsehen). Diese Symptome können nach dem Schub wieder vollkommen verschwinden, einige Probleme können aber bestehen bleiben.

Wie RIULVY wirkt

RIULVY scheint das Abwehrsystem des Körpers davon abzuhalten, Ihr Gehirn und Rückenmark zu schädigen. Dies kann auch dabei helfen, eine weitere Verschlimmerung Ihrer MS zu verzögern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RIULVY beachten?

RIULVY darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen **Tegomilfumarat, verwandte Stoffe (so genannte Fumarate oder Fumarsäureester)** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn vermutet oder bestätigt wird, dass Sie an einer seltenen Gehirninfection namens

progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

RIULVY kann sich auf die **Anzahl der weißen Blutkörperchen** (Leukozyten), Ihre **Nieren** und **Leber** auswirken. Vor der Behandlung mit RIULVY wird Ihr Arzt Ihr Blut auf die Leukozytenzahl untersuchen und prüfen, ob Ihre Nieren und Leber richtig funktionieren. Ihr Arzt wird diese während der Behandlung regelmäßig untersuchen. Falls während der Behandlung die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen abnimmt, kann es sein, dass Ihr Arzt zusätzliche Untersuchungen oder einen Abbruch der Behandlung in Betracht zieht.

Wenn Sie glauben, Ihre MS verschlimmert sich (z. B. durch Schwäche oder Sehstörungen) oder wenn Sie neue Symptome bemerken, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, weil das Symptome einer seltenen Gehirninfection namens PML sein können. Die PML ist eine schwerwiegende Erkrankung, die zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen kann.

Informieren Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt vor der Einnahme von RIULVY wenn Sie Folgendes haben:

- schwere **Nierenerkrankung**
- schwere **Lebererkrankung**
- Erkrankung des **Magens** oder **Darms**
- eine schwere **Infektion** (wie z. B. Lungenentzündung)

Unter der Behandlung mit RIULVY kann sich ein Herpes zoster (Gürtelrose) entwickeln. In einigen Fällen sind dabei schwerwiegende Komplikationen aufgetreten. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn Sie vermuten, Symptome einer Gürtelrose zu haben.

Für ein Arzneimittel, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält und zur Behandlung von Psoriasis (einer Hautkrankheit) angewendet wird, wurde eine seltene aber schwerwiegende Erkrankung der Nieren, das sogenannte Fanconi-Syndrom, als Nebenwirkung berichtet. Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr Urin ausscheiden, mehr Durst haben und mehr trinken als normal, dass Ihre Muskeln geschwächt zu sein scheinen, Sie einen Knochenbruch haben oder einfach nur Schmerzen, dann wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, damit dieser weitere Untersuchungen einleiten kann.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 13 Jahren an, weil für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Anwendung von RIULVY zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere:

- Arzneimittel, die **Fumarsäureester** (Fumarate) enthalten und zur Behandlung von Psoriasis angewendet werden.
- **Arzneimittel, die sich auf das körpereigene Immunsystem auswirken**, einschließlich **Chemotherapeutika**, **Immunsuppressiva** oder andere **Arzneimittel zur Behandlung von MS**.
- **Arzneimittel, die sich auf die Nieren auswirken**, einschließlich einiger **Antibiotika** (angewendet zur Behandlung von Infektionen), „**Wassertabletten**“ (*Diuretika*), **bestimmte Arten von Schmerzmitteln** (wie z. B. Ibuprofen und andere vergleichbare entzündungshemmende und ohne ärztliches Rezept gekaufte Arzneimittel) und Arzneimittel, die **Lithium** enthalten.
- Die Impfung mit einigen Impfstoffarten (*Lebendimpfstoffe*) kann unter der Behandlung mit RIULVY zu einer Infektion führen und sollte daher vermieden werden. Ihr Arzt wird Sie dazu beraten, ob andere Impfstoffarten (*Totimpfstoffe*) angewendet werden sollten.

Einnahme von RIULVY zusammen mit Alkohol

Der Konsum von mehr als einer kleinen Menge (über 50 ml) hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol, z. B. Spirituosen) sollte innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von RIULVY vermieden werden, da es zu Wechselwirkungen zwischen Alkohol und diesem Arzneimittel kommen kann. Dies könnte zu einer Magenschleimhautentzündung (*Gastritis*) führen, insbesondere bei Patienten, die anfällig für eine Gastritis sind.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf das ungeborene Kind bei einer Anwendung während der Schwangerschaft vor. Nehmen Sie das Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind, außer Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen und das Arzneimittel ist für Sie eindeutig notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von RIULVY in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob Sie nicht mehr stillen oder kein RIULVY mehr einnehmen sollten. Dabei sind der Nutzen des Stillens für Ihr Kind und der Nutzen der Therapie für Sie abzuwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass RIULVY Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

RIULVY enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist RIULVY einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anfangsdosis:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 174 mg zweimal täglich.

Nehmen Sie diese Anfangsdosis die ersten 7 Tage ein; nehmen Sie danach die reguläre Dosis ein.

Reguläre Dosis:

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 348 mg zweimal täglich.

RIULVY ist zum Einnehmen.

Die Kapseln unzerkaut mit etwas Wasser schlucken. Die Kapseln nicht teilen, zerdrücken, auflösen, lutschen oder kauen, da dies einige Nebenwirkungen verstärken kann.

Nehmen Sie RIULVY mit einer Mahlzeit ein – dies kann helfen, einige der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zu reduzieren (aufgelistet in Abschnitt 4).

Wenn Sie eine größere Menge von RIULVY eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Kapseln eingenommen haben, **wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.**

Möglicherweise treten bei Ihnen Nebenwirkungen auf, die mit denen in Abschnitt 4 unten beschriebenen vergleichbar sind.

Wenn Sie die Einnahme von RIULVY vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen oder ausgelassen haben.

Sie können die ausgelassene Dosis einnehmen, wenn zwischen den Einnahmen mindestens 4 Stunden vergangen sind. Warten Sie ansonsten bis zu Ihrer nächsten geplanten Dosis.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

PML und niedrigere Lymphozytenzahlen

Die Häufigkeit von PML ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (nicht bekannt).

RIULVY kann zu einer Verringerung der Lymphozytenwerte (eine Art weißer Blutkörperchen) führen. Wenn die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen niedrig ist, steigt Ihr Infektionsrisiko, einschließlich des Risikos einer seltenen Gehirninfection, der sogenannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Eine PML kann zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen. PML ist nach 1 bis 5 Jahren der Behandlung eingetreten, weshalb Ihr Arzt während der Behandlung weiterhin die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen überwachen sollte, und Sie sollten aufmerksam mögliche, unten beschriebene Symptome für eine PML im Auge behalten. Das PML-Risiko könnte höher sein, wenn Sie zuvor Arzneimittel eingenommen haben, welche die Funktionsfähigkeit Ihres Immunsystems einschränken.

Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Symptome können sein: eine neu auftretende oder sich verschlechternde Schwäche einer Körperhälfte; Ungeschicklichkeit; Veränderungen des Sehvermögens, des Denkens oder des Gedächtnisses; oder Verwirrung oder Persönlichkeitsveränderungen; oder Sprach- und Verständigungsprobleme, die länger als mehrere Tage andauern.

Daher ist es sehr wichtig, schnellstmöglich mit Ihrem Arzt zu sprechen, wenn Sie während der Behandlung das Gefühl haben, dass sich Ihre MS verschlechtert, oder wenn Sie während der Behandlung neue Symptome bemerken. Sprechen Sie auch mit Ihrem Partner oder Ihrer Pflegekraft und informieren Sie sie über Ihre Behandlung. Es könnten Symptome auftreten, die Sie möglicherweise selbst nicht bemerken.

→ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.**

Schwere allergische Reaktionen

Die Häufigkeit von schweren allergischen Reaktionen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (nicht bekannt).

Eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung ist Rötung im Gesicht oder am Körper (*Flushing*). Wenn die Rötung jedoch von einem roten Ausschlag oder Nesselausschlag begleitet ist **und** Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Anschwellen des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder der Zunge (*Angioödem*)

- Keuchen, Atemprobleme oder Kurzatmigkeit (*Dyspnoe, Hypoxie*)
- Schwindel oder Bewusstlosigkeit (*Hypotonie*)

dann kann dies eine schwere allergische Reaktion (*Anaphylaxie*) darstellen.

→ **Setzen Sie RIULVY ab und wenden Sie sich sofort an einen Arzt.**

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rötung im Gesicht oder am Körper, Wärmegefühl, Hitze, brennendes Gefühl oder Juckreiz (*Hitzegefühl*)
- weicher Stuhl (*Diarrhoe*)
- sich schlecht fühlen (*Übelkeit*)
- Magenschmerzen oder Magenkrämpfe

→ **Die Einnahme des Arzneimittels mit einer Mahlzeit** kann dabei helfen, die oben aufgeführten Nebenwirkungen zu mindern.

Während der Einnahme von RIULVY werden in Harnuntersuchungen sehr häufig sogenannte Ketone festgestellt, die im Körper natürlich produziert werden.

Fragen Sie Ihren Arzt, wie diese Nebenwirkungen behandelt werden können. Ihr Arzt kann die Dosis reduzieren. Reduzieren Sie die Dosis nicht, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Magen-Darm-Schleimhäute (*Gastroenteritis*)
- Erbrechen (*Übergeben*)
- Oberbauchbeschwerden (*Dyspepsie*)
- Entzündung der Schleimhäute des Magens (*Gastritis*)
- Gastrointestinale Erkrankung
- Brennen
- Hitzegefühl, Hitzewallung
- Juckende Haut (*Pruritus*)
- Ausschlag
- Pinkfarbene oder rote Flecken auf der Haut (*Erythem*)
- Haarausfall (*Alopezie*)

Nebenwirkungen, die bei der Untersuchung Ihres Bluts oder Urins auftreten können

- Niedriger Leukozytenspiegel (*Lymphopenie, Leukopenie*) im Blut. Eine reduzierte Leukozytenzahl kann bedeuten, dass Ihr Körper eine Infektion weniger wirksam bekämpfen kann. Wenn Sie eine schwere Infektion (wie z. B. eine Lungenentzündung) haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.
- Proteine (*Albumin*) im Urin
- Erhöhte Leberenzymspiegel (*ALT, AST*) im Blut

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen (*Überempfindlichkeit*)
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen

Selten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Leberentzündung und Anstieg der Leberenzymwerte (*ALT oder AST in Verbindung mit Bilirubin*)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Herpes zoster (Gürtelrose) mit Symptomen wie Bläschen, Brennen, Juckreiz oder schmerzender Haut, in der Regel einseitig am Oberkörper oder im Gesicht auftretend, zusammen mit weiteren

- Symptomen wie Fieber und Abgeschlagenheit im Frühstadium der Infektion, gefolgt von Taubheit, Juckreiz oder roten Flecken mit starken Schmerzen
- Laufende Nase (*Rhinorrhoe*)

Kinder (ab 13 Jahren) und Jugendliche

Die oben genannten Nebenwirkungen treffen auch auf Kinder und Jugendliche zu. Einige Nebenwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen, wie z. B. Kopfschmerzen, Magenschmerzen oder Magenkrämpfe, Erbrechen, Halsschmerzen, Husten und schmerzhafte Regelblutungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist RIULVY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche oder der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für HDPE-Flaschen gilt: Die Trockenmittelbehälter nicht verschlucken. Der/Die Behälter sollten in der Flasche bleiben, bis alle Kapseln verabreicht wurden.

Für HDPE-Flaschen gilt: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für oPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blister gilt: Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RIULVY enthält

Der Wirkstoff ist Tegomilfumarat.

RIULVY 174 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 174,2 mg Tegomilfumarat.

RIULVY 348 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 348,4 mg Tegomilfumarat.

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose (E461i), Croscarmellose-Natrium (E466) (weitgehend natriumfrei, siehe Abschnitt 2), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470c), Talkum, Hypromellose (E464), Hydroxypropylcellulose (E463), Triethylcitrat (E1505), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol, Gelatine (E428), Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172), Schellack, Kaliumhydroxid, Propylenglycol (E1520)

Wie RIULVY aussieht und Inhalt der Packung

HDPE-Flaschen

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln sind weiß undurchsichtig und hellblau undurchsichtig und mit „174“ bedruckt und in Packungen mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln erhältlich. Jede Flasche enthält einen Trockenmittelbehälter.

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln sind hellblau undurchsichtig und mit „348“ bedruckt. Sie sind in Packungen mit 56 oder 168 magensaftresistenten Hartkapseln erhältlich. Jede Flasche enthält zwei Trockenmittelbehälter.

Verschlucken Sie den/die Trockenmittelbehälter nicht.

oPA/Aluminium/PVC-Aluminium Blisterpackung

RIULVY 174 mg magensaftresistente Hartkapseln sind weiß undurchsichtig und hellblau undurchsichtig und mit „174“ bedruckt und in Packungen mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln erhältlich.

RIULVY 348 mg magensaftresistente Hartkapseln sind hellblau undurchsichtig und mit „348“ bedruckt. Sie sind in Packungen mit 56 magensaftresistenten Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000
Malta

Delorbis Pharmaceuticals LTD
17 Athinon street, Ergates Industrial Area
2643 Ergates Lefkosia
Zypern

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avinguda De Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien Neuraxpharm
Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel:+34 93 475 96 00

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel:+420 739 232 258

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel:+34 93 475 96 00

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 475 96 00

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.63.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +36 (30) 542 2071

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel:+34 93 475 96 00

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V
Tel: +31 70 208 5211

Norge

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 475 96 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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