

1. Bezeichnung der Arzneimittel

FUMADERM® initial
FUMADERM®

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

1 magensaftresistente Tablette enthält:

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

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tabletten zum Einnehmen nur für Erwachsene

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

FUMADERM initial:

Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie.

FUMADERM:

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

FUMADERM initial:

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsanleitung:

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

In der ersten Behandlungswoche wird täglich 1 magensaftresistente Tablette FUMADERM initial abends eingenommen.

In der zweiten Woche wird morgens und abends je 1 magensaftresistente Tablette FUMADERM initial eingenommen.

Während der 3. Behandlungswoche (tägliche Einnahme von 3 × 1 magensaftresistenten Tablette FUMADERM initial) wird diese Behandlung nach Aufbrauchen der Packung beendet und unmittelbar mit FUMADERM (tägliche anfängliche Einnahme von 1 × 1 magensaftresistenten Tablette FUMADERM abends) fortgesetzt.

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

FUMADERM:

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsanleitung:

Im Allgemeinen erfolgt nach der verträglichkeitsverbessernden Vorbehandlung mit FUMADERM initial anschließend während der 3. Behandlungswoche der Übergang auf FUMADERM.

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

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

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

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

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

Nach Abklingen der Hautreaktionen soll versucht werden, die tägliche Einnahme auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis mit FUMADERM langsam zu reduzieren.

Die magensaftresistenten Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Generell ist darauf zu achten, dass über den Tag genügend Flüssigkeit (1½ bis 2 Liter) aufgenommen wird.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt. Ausreichende Erfahrungen im Rahmen von klinischen Prüfungen liegen für eine Behandlungszeit von 4 Monaten vor. Darüber hinaus liegen Erfahrungen für Behandlungszeiträume bis zu 36 Monaten aus Anwendungsbeobachtungsstudien vor.

4.3 Gegenanzeigen

FUMADERM initial und FUMADERM sollen nicht angewendet werden

– bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den arzneilich wirksamen Bestandteilen Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat Calcium-, Magnesium- oder Zink-Salz oder einem der sonstigen Bestandteile von FUMADERM initial/FUMADERM

– bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni

- bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen
- wegen des Behandlungsrisikos (Nutzen/Risiko Relation) nicht bei leichten Formen der Psoriasis vulgaris, wie z. B. die umschriebene Plaque Psoriasis oder die chronisch stationäre Plaque Psoriasis bei einer Ausdehnung von weniger als 10 % der Körperoberfläche
- wegen fehlender ausreichender klinischer Erfahrung nicht bei Psoriasis pustulosa, obwohl Einzelfallberichte Hinweise auf eine Wirksamkeit erlauben
- bei Personen unter 18 Jahren
- bei Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit FUMADERM initial und FUMADERM ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) zu kontrollieren. Bei Werten außerhalb des Normbereiches darf keine Behandlung mit FUMADERM initial und FUMADERM erfolgen.

Während der Behandlung sind regelmäßige Blutbildkontrollen (Leukozytenzahl und Differentialblutbild) durchzuführen. Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten 3 Monaten die Kontrollen im 14-tägigen Abstand erfolgen. Bei unauffälligen Befunden ist danach eine monatliche Blutbildkontrolle ausreichend. Bei starker Abnahme der Leukozytenzahl — insbesondere bei Werten unter 3000/µl — oder anderen pathologischen Blutbildveränderungen ist die Behandlung mit FUMADERM initial und FUMADERM sofort abzubrechen. Blutbildkontrollen sind dann bis zur Normalisierung erforderlich.

Ebenso sind vor Beginn und im Verlauf der Behandlung die Aktivität von SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP, die Konzentration von Serumkreatinin, Protein im Urin sowie Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen an Leber und Nieren in regelmäßigen Abständen (während der ersten vier Wochen im 14-tägigen Abstand, danach alle 4 Wochen) zu bestimmen. Weiterhin ist Vorsicht bei hämatologischen Erkrankungen angezeigt. Bei jedem Kreatininanstieg über die Norm ist die Therapie abzubrechen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung bestehen, sollten

FUMADERM initial und FUMADERM in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da für Schwangere bisher keine Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Unter der Behandlung mit den für FUMADERM initial und FUMADERM empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Nebenwirkungen und Gegenmaßnahmen

Funktionsstörungen der Haut:

Sehr häufig:

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

Selten:

– allergische Hautreaktionen
Nach Absetzen der Therapie sind diese Beschwerden reversibel.

Gastrointestinale Beschwerden:

Sehr häufig:

– Durchfall (Diarrhoe)

Häufig:

– Völlegefühl
– Oberbauchkrämpfe
– Blähungen

Gelegentlich:

– Übelkeit

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

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

Störungen des Nervensystems:

Gelegentlich:

– Müdigkeit
– Benommenheit
– Kopfschmerzen

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

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

Störungen des Blut- und Lymphsystems:

Es treten Blutbildveränderungen wie Leuko- und Lymphopenie sowie Eosinophilie unterschiedlicher Ausprägung auf (vgl. Vorsichtsmaßnahmen):

Sehr häufig:

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

Häufig:

– schwerere Formen von Lymphopenie (ca. 3 % der Patienten)

Lymphopenien und Leukopenien können sich zurückbilden, können aber während der Behandlung auch wiederholt auftreten oder dauerhaft verlaufen.

Häufig:

– vorübergehende Eosinophilie

Sehr selten:

– persistierende Eosinophilie
Bisher gibt es keine Hinweise, dass diese hämatologischen Veränderungen zu opportunistischen Infekten führen.

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

Sehr selten:

– Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Einzelfall:

– irreversible Panzytopenie

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege:

Gelegentlich:

– Proteinurie
– Erhöhung der Serumkreatininkonzentration

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

Funktionsstörungen der Leber:

Gelegentlich:

– Erhöhung der Leberwerte (SGOT, SGPT, Gamma-GT)

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr selten:

– Auftreten unspezifischer Knochenschmerzen und Erhöhung der alkalischen Phosphatase einhergehend mit dem Absinken des anorganischen Phosphates

Dies könnte im Zusammenhang mit einer Osteomalazie stehen.

Nach Absetzen der Therapie sind die Beschwerden und Laborveränderungen reversibel.

4.9 Überdosierung

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

FUMADERM initial und FUMADERM enthalten Fumarsäureester und gehören zur pharmakotherapeutischen Gruppe der systemischen Antipsoriatika.

ATC-Code: D05BX51

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen wurden in vitro und in vivo durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der *akuten Toxizität* erwiesen sich die Komponenten der FUMADERM initial/FUMADERM magensaftresistenten Tabletten in der Kombination weniger toxisch als einzeln (LTD, LD₅₀).

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

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

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

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

Nach einer 26-wöchigen Applikation traten die Nieren- und Hodenveränderungen nicht auf.

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

In einer *Fertilitätsstudie* an der Ratte fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Fertilität.

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

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen der in vitro und in vivo *Mutagenitätsstudien* kann für den Menschen ein muta-

genes Potential sowohl für das Wirkstoffgemisch als auch für die Einzelkomponenten ausgeschlossen werden.

Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

FUMADERM initial:

Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat, Farbstoff E 171, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Simecon, Povidon, Triethylcitrat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid.

FUMADERM:

Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat, Farbstoffe E 171 und E 132, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Simecon, Povidon, Triethylcitrat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FUMADERM initial:

40 magensaftresistente Tabletten N 2
Packung mit 4 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten: Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium Folie.

FUMADERM:

70 magensaftresistente Tabletten N 3
Packung mit 7 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten: Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium Folie.

100 magensaftresistente Tabletten N 3

Packung mit 10 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten: Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium Folie.

200 magensaftresistente Tabletten N 3

Packung mit 20 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten: Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium Folie.

200 magensaftresistente Tabletten*

Klinikpackung
Packung mit 20 Blistern à 10 magensaftresistenten Tabletten: Die Filmtabletten werden eingeblistert in Alfoil T250/30/90 Polymer Film-Aluminium Folie.

*Diese Packungsgröße befindet sich zurzeit nicht im Handel

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Biogen Idec GmbH

Carl-Zeiss-Ring 6

D-85737 Ismaning

Telefon: 089-99 617 0

Hotline: 0 800 3636 400

Telefax: 089-99 617 199

8. Zulassungsnummern

FUMADERM initial, magensaftresistente Tabletten:
27561.00.00

FUMADERM, magensaftresistente Tabletten:
27561.01.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Zulassung für FUMADERM initial/FUMADERM:
09.08.1994

10. Stand der Information

Februar 2009

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin