



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-43110404-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-43110404-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TECFIDERA / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; aprobada por Certificado N° 57.742.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TECFIDERA / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-02614573-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-02614793-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.742, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-43110404-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

TECFIDERA 120 mg®

TECFIDERA 240 mg®

DIMETILFUMARATO

Cápsulas duras gastro-resistentes

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dimetilfumarato 120mg Dimetilfumarato 240mg - Lista de excipientes:

	Presentación de 120mg (mg)	Presentación de 240mg (mg)
Núcleo del Microcomprimido		
Croscarmelosa sódica	15	18,5
Celulosa Microcristalina	131,6	106,7
Estearato de magnesio	5	1,8
Talco	19,8	0
Sílice coloidal anhidra	2,6	2,2
Sello de recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato	5,48	6,78
Lauril sulfato de sodio	0,02	0,02
Trietilcitrate	1,1	1,4
Recubrimiento entérico		
Copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato	32,01	39,87
Polisorbato 80	0,76	0,95
Lauril sulfato de sodio	0,23	0,28
Trietilcitrate	6,5	8,1
Talco micronizado	13,7	17,1
Simeticona	0,2	0,2
Capsula de Gelatina: cuerpo		
Gelatina	56,45	56,11
Dióxido de titanio (E171)	1,15	1,38
Óxido de hierro amarillo (E172)	0	0,09
Azul brillante FCF (E133)	0	0,01
Impresión de la capsula (tinta negra)	trazas	trazas
Cubierta		
Capsula de Gelatina: Gelatina	37,41	37,41
Dióxido de titanio (E171)	0,92	0,92
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,06	0,06
Azul brillante FCF (E133)	0,01	0,01
Impresión de la capsula (tinta negra)	trazas	trazas

1. ACCION TERAPEUTICA

Mecanismo de Acción

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

El mecanismo mediante el cual el dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conocen por completo. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del dimetilfumarato parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar 2 (Nrf2). El dimetilfumarato ha demostrado regular en alta los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

2. INDICACIONES

Tecfidera está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (ver secciones 3.1 y 3.2 para obtener información importante sobre las poblaciones en las que se ha establecido la eficacia).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros medicamentos del sistema nervioso, código ATC: L04AX07

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato, el metabolito principal del dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación en baja de los perfiles de citoquinas proinflamatorias (TH1, TH17) y fomentó la producción antiinflamatoria (TH2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III en pacientes con EM, tras el tratamiento con Tecfidera, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

Eficacia clínica y Seguridad.

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (el estudio 1 [DEFINE], con 1234 sujetos y el estudio 2 [CONFIRM], con 1417 sujetos) con sujetos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los sujetos con formas progresivas de EM no fueron incluidos en estos estudios. Se demostró la eficacia (ver tabla más adelante) y seguridad en los sujetos con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una resonancia magnética (RM) cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El estudio 2 contenía un comparador de referencia, acetato de glatirámico, enmascarado para el evaluador (es decir, el médico/investigador del estudio que evaluaba la respuesta al tratamiento del estudio estaba en condiciones de ciego).

En el estudio 1, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años, duración de la enfermedad 7.0 años y puntuación en la escala de EDSS de 2.0. Además, un 16 % de los pacientes presentaba una puntuación en la escala de EDSS > 3.5; un 28 % tuvo

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

≥ 2 recaídas el año anterior y un 42 % había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM, un 36 % de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1.4)

En el estudio 2, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: edad 37 años, duración de la enfermedad 6.0 años, puntuación en la escala de EDSS de 2.5. Además, un 17 % de los pacientes presentaba una puntuación en la escala de EDSS > 3.5; un 32 % tuvo ≥ 2 recaídas el año anterior y un 30% había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM un 45% de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 2.4).

En comparación con placebo, los sujetos tratados con Tecfidera presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en: el criterio principal de valoración en el estudio 1, proporción de sujetos con recaídas a los 2 años, y en el criterio principal de valoración en el estudio 2, tasa anualizada de recaídas a los 2 años.

La tasa anualizada de recaídas para el acetato de glatirámero fue de 0,286 frente a la del placebo que fue de 0,401 en el estudio 2, lo que corresponde a una reducción del 29 % (p = 0,013), que es consistente con la información de prescripción aprobada.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Acetato de glatirámero
Variables clínicas ^a					
Nro. de sujetos	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de recaídas	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporción de la tasa (IC del 95 %)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proporción con recaídas	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0,156#
tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)

Variables clínicas de RM ^b					
Nro. de sujetos	165	152	144	147	161
Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Tasa media de lesiones (IC del 95 %)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Número medio (mediana) de lesiones con Gd a los 2 años	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Índice de posibilidades (IC del 95 %)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Tasa media de lesiones		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APROBADA

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

(IC del 95 %)					
---------------	--	--	--	--	--

^a Todos los análisis de las variables clínicas fueron por intención de tratar; ^b Análisis de RM utilizados en la cohorte de RM

*valor p < 0,05; **valor p < 0,01; ***valor p < 0,0001; # estadísticamente no significativo

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad:

Se observó un efecto de tratamiento consistente en las recaídas en un subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, aunque no se ha establecido claramente el efecto en la progresión de la discapacidad, confirmada a los 3 meses. Debido al diseño de los estudios, la elevada actividad de la enfermedad se definió como sigue:

- pacientes con 2 o más recaídas en un año y con una o más lesiones cerebrales captantes de gadolinio (Gd+) en la RM (n = 42 en DEFINE; n = 51 en CONFIRM); o

- pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de tratamiento (al menos un año de tratamiento) con interferón beta, que han tenido al menos 1 recaída en el año anterior mientras estaban en tratamiento, y que presentan al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gd, o pacientes que el año anterior hayan presentado una tasa de recaídas igual o mayor en comparación con los 2 años previos (n = 177 en DEFINE; n = 141 en CONFIRM).

Población pediátrica

Tecfidera se evaluó en un estudio no controlado, abierto y prospectivo realizado en 22 pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (4 pacientes con edad ≤14 años). Los pacientes recibieron Tecfidera 120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante 24 semanas. La mediana, del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con aumento de tamaño, pasó de 2 en el periodo de evaluación pretratamiento de 8 semanas a 0 en las últimas 8 semanas del periodo de tratamiento (cambio medio de -2, n=16). Estos datos se deben considerar con precaución debido a las limitaciones del diseño del estudio (sin grupo de control, comparación entre antes y después de la dosis) (ver sección 4)

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su principal metabolito, el monometilfumarato, que también es activo. El dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras la administración oral de Tecfidera. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con el dimetilfumarato se realizaron con concentraciones de monometil fumarato en plasma. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en sujetos con esclerosis múltiple y en voluntarios sanos.

Absorción

El T_{max} del monometil fumarato es de 2 a 2,5 horas. Como las cápsulas duras gastro-resistentes de Tecfidera contiene microcomprimidos que están protegidos por una película entérica, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). Tras la administración de 240 mg dos veces al día con alimentos, la mediana del pico (C_{max}) fue de 1,72 mg/l y la exposición global (AUC) fue de 8,02 h.mg/l en los sujetos con esclerosis múltiple. En general, la C_{max} y el AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg). Se administraron dos dosis de 240 mg con 4 horas de diferencia como parte de un régimen de administración de tres veces al día a pacientes con esclerosis múltiple. Esto dio lugar a una acumulación mínima de exposición que produjo un aumento de la mediana de C_{max} del 12 % en

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT
 BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA BIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

comparación con la administración dos veces al día (1,72 mg/l con dos veces al día en comparación con 1,93 mg/l con tres veces al día) sin ninguna implicancia de seguridad.

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición del dimetilfumarato. Sin embargo, Tecfidera debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad con respecto a los eventos adversos de rubefacción o gastrointestinales (ver sección 4 y 5).

Distribución

El volumen de distribución aparente tras la administración oral de 240 mg de dimetilfumarato oscila entre 60 L y 90 L. La unión del monometilfumarato a la proteína plasmática humana oscila generalmente entre el 27 % y el 40 %.

Biotransformación

En seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1 % de la dosis como dimetilfumarato sin modificaciones en la orina. Inicialmente se metaboliza por las estererasas, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Un metabolismo posterior se produce mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ¹⁴C-dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano. Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometil fumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

Eliminación

La exhalación de CO₂ es la vía principal de eliminación del dimetilfumarato, que representa el 60 % de la dosis. La eliminación renal y fecal son las vías secundarias de eliminación, que representan el 15,5 % y el 0,9 % de la dosis respectivamente.

La vida media terminal del monometilfumarato es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilfumarato circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación de la droga madre o del monometilfumarato.

Linealidad

La exposición al dimetilfumarato aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 120 mg a 360 mg.

Farmacocinética en grupo especial de pacientes

En base a los resultados del análisis de varianza (ANOVA), el peso corporal es la covariable principal de exposición (por C_{max} y AUC) en los sujetos con (EMRR), pero no afectó las mediciones de seguridad y eficacia evaluadas en los estudios clínicos.

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del dimetilfumarato. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Población pediátrica

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día se evaluó en un pequeño estudio no controlado y abierto realizado en pacientes con EMRR de 13 a 17 años (n = 21). La farmacocinética de TECfidera en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (Cmax : 2.00 ±1.29 mg/l; AUC 0-12h: 3.62 ±1.16 h.mg/l), que equivale a una AUV diaria general de 7.24 h.mg/l)

Insuficiencia renal

Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del dimetilfumarato y representa menos del 16 % de la dosis administrada, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Dado que el dimetilfumarato y el monometilfumarato se metabolizan por las esterasas, sin intervención del sistema CYP450, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia hepática.

3.3 DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

Las reacciones adversas descritas en las secciones de Toxicología y de Toxicidad para la reproducción mencionadas a continuación no se observaron en los estudios clínicos, pero se detectaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos.

Mutagénesis

El dimetilfumarato y el monometilfumarato dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El dimetilfumarato dio negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del dimetilfumarato de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró dimetilfumarato por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 2 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

La incidencia de papiloma de células escamosas y carcinoma en el estómago no glandular (estómago anterior) aumentó en ratones con una exposición equivalente a la dosis recomendada en humanos y con una exposición inferior a la dosis recomendada en humanos en ratas (en base al AUC). El estómago anterior de los roedores no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicología

Se realizaron estudios preclínicos en roedores, conejos y monos con una suspensión de dimetilfumarato (dimetilfumarato en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8 %) administrada por sonda nasogástrica. El estudio crónico en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de dimetilfumarato.

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de dimetilfumarato en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). En perros que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el AUC. En monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en la AUC. Fibrosis Intersticial y atrofia cortical se observó en 6 veces la dosis recomendada basada en la AUC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos en aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 3 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los hallazgos en el estómago anterior de ratones y ratas fueron hiperplasia escamosa epitelial e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma de células escamosas y carcinoma en los estudios de 3 meses o más de duración. El estómago anterior de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

La administración oral de dimetilfumarato a ratas macho a dosis de 75, 250 y 375 mg/kg/día antes y durante el apareamiento no produjo ningún efecto en la fertilidad de los machos ni siquiera con la dosis más alta analizada (al menos 2 veces la dosis recomendada en base al AUC). La administración oral de dimetilfumarato a ratas hembra a dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, indujo una reducción en el número de fases estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diestro prolongado con la dosis más alta analizada (11 veces la dosis recomendada en base al AUC). Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que el dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternas de 0,48 a 0,64 y 0,1 respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos).

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embrionario y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al AUC.

La administración oral de dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal de la descendencia F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la fertilidad en la descendencia F1. El menor peso corporal de la descendencia se consideró secundario a la toxicidad materna.

4. POSOLOGIA

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La dosis de inicio es de 120mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis se debe incrementar a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Si un paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada si deja pasar 4 horas entre dosis. De no ser así, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada a la hora habitual.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día.

Tecfidera se debe tomar con alimentos (ver sección 3.2).

En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de Tecfidera con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver sección 7; 7.2 y 8).

Poblaciones especiales

Pacientes mayores

En los estudios clínicos con Tecfidera la exposición de pacientes de 55 años y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad (ver sección 3.2). En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Tecfidera en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave (ver sección 7).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecfidera en niños y adolescentes de 10 a 18 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 8; 3.1 y 3.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. No existe una recomendación de uso específica para Tecfidera en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

5. FORMA DE ADMINISTRACION

Uso oral.

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

La capsula se debe tragar entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de los microcomprimidos evita los efectos irritantes en el intestino.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

7. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO

Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos de sujetos tratados con dimetil fumarato (ver sección 8). Se desconocen las implicancias clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con Tecfidera puede provocar lesiones hepáticas inducidas por fármacos, que incluyen aumento de enzimas hepáticas (≥ 3 veces el limite superior de normalidad LSN) y elevación de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo de inicio puede ser directamente, varias semanas o más. Resolución de los eventos adversos se ha observado después de que el tratamiento se interrumpió. Se recomienda la evaluación de las aminotransferasas séricas (por ejemplo, alanina aminotransferasa ALT y aspartato aminotransferasa AST) y los niveles de bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento según se indica clínicamente.

Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia prolongada grave (ver sección 4.8). No se ha estudiado Tecfidera en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera, se debe realizar un hemograma completo actual, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos resulta estar por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera.

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Tecfidera en los pacientes con recuentos linfocitarios $<0,5 \times 10^9/l$ que persistan durante más de 6 meses. Se debe reconsiderar con el paciente la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles. Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imagen. Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente $<0,5 \times 10^9/l$, se recomienda intensificar el control (ver también el subapartado Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, LMP). Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales. Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con Tecfidera después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

Evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes con recuentos linfocitarios $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $<0,8 \times 10^9/l$ durante más de 6 meses.

Resonancia Magnética (RM)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera dimetilfumarato, se debe disponer de una RM basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia. Se debe considerar la necesidad de realizar más RM de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales. Se puede considerar la realización de una RM como parte del control estrecho en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP. En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente para fines diagnósticos.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave. La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave. Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza la prueba del VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con dimetil fumarato. Asimismo, se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Se debe suspender el tratamiento con Tecfidera y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP. Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Tecfidera al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Tecfidera. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Tecfidera. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Tecfidera, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM.

Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar Tecfidera y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio).

Por lo general, se puede iniciar Tecfidera inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón o con acetato de glatiramero

Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de Tecfidera en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave, y por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4 y 5).

Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de Tecfidera en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Enrojecimiento

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

En los ensayos clínicos, un 34 % de los pacientes tratados con Tecfidera experimentó una reacción de enrojecimiento. En la mayoría de los pacientes esta reacción de enrojecimiento fue de leve a moderada.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumurato probablemente este mediada por las prostaglandinas. Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento de corta duración con 75 mg de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico en pacientes afectados de rubefacción intolerable (ver sección 7.2) en dos estudios en voluntarios sanos se redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción durante el periodo de administración.

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Tecfidera experimentaron síntomas de enrojecimientos graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de enrojecimiento graves (ver sección 8).

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de Tecfidera durante la experiencia poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el dimetilfumurato. Estas reacciones se producen normalmente tras la administración de la primera dosis, aunque también se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento con Tecfidera y busquen atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de anafilaxia. El tratamiento no se debe reanudar. (ver sección 8)

Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con Tecfidera frente a un 58 % con placebo) y de las infecciones graves (2 % con Tecfidera frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de Tecfidera (ver sección 3.1), si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Tecfidera y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en Tratamiento con Tecfidera para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar tratamiento con Tecfidera hasta que la infección o infecciones remitan

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. (ver sección 8)

Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (consultar la subsección anterior sobre la LMP para más información).

Inicio de tratamiento

El tratamiento con Tecfidera se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales. (ver sección 4.)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

7.1 FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA

Embarazo:

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dimetilfumurato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 3.3). No se recomienda utilizar Tecfidera durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 7.2). Tecfidera solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el dimetilfumurato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tecfidera tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No hay datos sobre los efectos de dimetilfumurato en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el dimetilfumurato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver sección 3.3).

7.2 INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se ha estudiado Tecfidera en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de las recidivas con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con Tecfidera. En un ensayo clínico en el que participaron un total de 71 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, los pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera dos veces al día durante un mínimo de 6 meses (n=38) o con interferón beta-1a durante un mínimo de tres meses (n=33) presentaron una respuesta inmunitaria comparable (definida como un aumento ≥ 2 veces desde el título prevacunación hasta el título posvacunación) al toxoide tetánico (antígeno con memoria inmunológica) y a una vacuna antimeningocócica polisacárida conjugada tipo C (neoantígeno), mientras que la respuesta inmunitaria a los diferentes serotipos de una vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente no conjugada (antígeno no dependiente de linfocitos T) varió en ambos grupos de tratamiento. Un menor número de pacientes de ambos grupos de tratamiento alcanzó una respuesta inmunitaria positiva definida como un aumento ≥ 4 veces el título de anticuerpos para las tres vacunas. Se observaron pequeñas diferencias numéricas en la respuesta al toxoide tetánico y al polisacárido neumocócico del serotipo 3 a favor del interferón beta-1a.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con tecfidera.

Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Tecfidera a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Durante el tratamiento con Tecfidera, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

En los seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbóxico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones con otros medicamentos en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glucoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del dimetilfumarato y del monometilfumarato (el metabolito principal del dimetilfumarato).

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre el dimetilfumarato y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con esclerosis múltiple, el interferón beta-1a intramuscular y el acetato de glatirámico, y no alteraron el perfil farmacocinético del dimetilfumarato.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de Tecfidera probablemente este mediada por las prostaglandinas. En dos estudios en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Tecfidera, durante 4 días y 4 semanas respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de Tecfidera. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Tecfidera en pacientes con EM remitente-recurrente. No se han estudiado el uso continuo a largo plazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico (ver sección 4, 7 Y 8).

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINE o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria ver sección 4.8) en pacientes que toman Tecfidera (ver sección 8).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar Tecfidera, se debe evitar durante la primera hora el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas (con un volumen de alcohol superior al 30 %) ya que el alcohol dar lugar al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre Tecfidera y los anticonceptivos orales. En un estudio *in vivo*, la administración concomitante de Tecfidera con un anticonceptivo oral combinado (norgestimato y etinilestradiol) no causó ningún cambio relevante en la exposición al anticonceptivo oral. No se han realizado estudios de interacciones con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no se espera que Tecfidera tenga un efecto sobre su exposición.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

7.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINAS

La influencia de Tecfidera sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en los estudios clínicos no se encontraron efectos relacionados con dimetilfumarato que pudieran potencialmente afectar a esta capacidad.

8. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PIEROCCI
IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORIA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $> 1\%$) en los pacientes tratados con Tecfidera fueron rubefacción (3%) y acontecimientos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Tecfidera con un seguimiento durante periodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona-año. Aproximadamente 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Tecfidera. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Tecfidera que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente tabla. Estos datos proceden de 2 ensayos clínicos pivotaes de fase 3, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con Tecfidera durante un periodo de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año (ver sección 3.1). Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las incidencias de las reacciones adversas que se expresan a continuación se muestran según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ¹	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia	Frecuencia no conocida
	Disnea	Frecuencia no conocida

IF-2019-101804821-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

	Hipoxia Hipotensión Angioedema	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastorno hepatobiliar	Aumento de aminotransferasa aspartato	Frecuente
	Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuencia
	Daño hepático causado por la droga ¹	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Investigaciones	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente durante la experiencia posterior a su comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34 % frente al 4 %) y sofocos (7 % frente al 2 %) fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picor y sensación de quemazón). Los

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

BROGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3 % de los pacientes tratados con Tecfidera interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1 % en los pacientes tratados con Tecfidera (ver sección 4; 5.7 y 7.2)

Gastrointestinales

La incidencia de acontecimientos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14 % frente al 10 %], náuseas [12 % frente al 9 %], dolor en la parte superior del abdomen [10% frente al 6 %], dolor abdominal [9% frente al 4 %], vómitos [8 % frente al 5 %] y dispepsia [5 % frente al 3 %]) fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera que con el placebo, respectivamente. Los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4 % de los pacientes tratados con Tecfidera interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Tecfidera (ver sección 4 y 5).

Función Hepática

Según los datos de los estudios placebo-controlados, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento los niveles de transaminasas hepáticas elevadas eran <3 veces el límite superior al normal (ULN). El aumento en la incidencia de elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con Tecfidera en relación con el placebo fue principalmente observado durante los primeros 6 meses de tratamiento. Las elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa ≥ 3 veces la ULN, respectivamente, se observaron en el 5% y 25 de los pacientes tratados con placebo y 6% y 2% de pacientes tratados con Tecfidera. La interrupción del tratamiento debido a un aumento en las transaminasas hepáticas fue <1% y similar en pacientes tratados con Tecfidera o placebo. Las elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces la ULN con elevaciones concomitantes en bilirrubina total >2 veces la ULN, no se observaron en los estudios placebo-controlados.

Se reportó aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por la droga (elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces la ULN con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total >2 veces la ULN), luego de la administración de Tecfidera, lo cual se resolvió luego de discontinuar el tratamiento.

Linfopenia

En los estudios placebo-controlados, la mayoría de los pacientes (>98%) presentó valores linfocitarios normales antes de iniciar el tratamiento. Luego de iniciado el tratamiento con Tecfidera, el recuento medio de linfocitos disminuyó durante el primer año, con una subsecuente estabilidad. En promedio, el recuento de linfocitos disminuyó aproximadamente en un 30% desde el valor de inicio. Los recuentos de linfocito medio y medianos continuaron dentro de los límites normales. Se observaron recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/l$ en <1% de los pacientes tratados con placebo y 6% de los pacientes tratados con Tecfidera. Se observó un recuento de linfocitos $<0.2 \times 10^9/l$ en 1 paciente tratado con TECFIDERA y en ningún paciente tratado con placebo.

En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 9% de los pacientes presentó un recuento linfocitario $\geq 0.5 \times 10^9/l$ y $<0.8 \times 10^9/l$ durante al menos seis meses; el 2% de los pacientes

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

presentó un recuento linfocitario $0,5 \times 10^9/l$ durante al menos seis meses y, en este grupo, la mayoría de los recuentos linfocitarios permanecieron $< 0,5 \times 10^9/l$ con el tratamiento continuado. Se han producido casos de PLM en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave (ver sección 7)

Anormalidades de Laboratorio

En los estudios placebo controlados, las mediciones de cetonas urinaria (1 + o mayor) fue más alto en los pacientes tratados con TECFIDERA (45%) comparado con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas inesperadas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con TECFIDERA en relación con placebo (disminución de porcentaje medio desde el inicio a los 2 años de 25% versus 15%, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con TECFIDERA en relación con placebo (aumento de porcentaje medio desde el inicio a los 2 años de 29% versus 15%, respectivamente). Los valores medios para ambos parámetros se mantienen dentro del rango normal.

Se observó un aumento transitorio en la media del número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento

Pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad de Tecfidera en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple menores a 18 años. En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n=22), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

9. SOBREDOSIS

Se han reportado casos de sobredosis con Tecfidera. Los síntomas descritos en estos casos fueron consistentes con el perfil de eventos adversos conocidos de Tecfidera. No se conocen intervenciones terapéuticas para mejorar la eliminación de Tecfidera como tampoco se conoce un antídoto. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático de acuerdo con indicación clínica.

En caso de sobredosis concurrir al Hospital más cercano o llamar, en Argentina, a los siguientes Centros de Toxicología, de atención las 24 horas del día:

❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires-

Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247

❖ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115

❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555

❖ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448-0202

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

❖ Opcionalmente, otro centro toxicológico

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante realizar el reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal. Esto permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten toda sospecha de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del siguiente enlace:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-43110404- BIOGEN - Prospectos - Certificado N57742.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:39:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:39:48 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Contenido del estuche:

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastro-resistentes
Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastro-resistentes
dimetilfumarato

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Tal vez necesite volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su doctor o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solo para usted. No se lo dé a otras personas puede dañarlos, incluso si sus síntomas son similares a los suyos.
- Si presenta algún efecto secundario, hable con su doctor o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible evento adverso no listado en este prospecto.
- Este medicamento se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo.

Contenido del Prospecto

1. Qué es Tecfidera y para que se usa
2. Lo que necesita saber antes de tomar Tecfidera
3. Como tomar Tecfidera
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Tecfidera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tecfidera, para que se usa y como funciona:

Qué es Tecfidera

Tecfidera es un medicamento que contiene el principio activo **dimetilfumarato**.

Para que se usa Tecfidera

Tecfidera se usa para tratar la esclerosis múltiple remitente-recurrente (MS) en pacientes adultos.

MS es un trastorno a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye al cerebro y a la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por ataques repetidos (recurrencias) de síntomas del sistema nervioso. Los síntomas varían de paciente a paciente, pero por lo general incluye: dificultades para caminar, sensación de falta de equilibrio y problemas visuales (por ejemplo visión borrosa o doble). Estos síntomas pueden desaparecer completamente cuando la recurrencia termina, pero algunos problemas pueden permanecer.

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Cómo funciona Tecfidera

Tecfidera probablemente prevenga que el sistema de defensa del cuerpo dañe su cerebro y su médula espinal. Esto también podría ayudar a demorar en futuro empeoramiento de su EM.

2. Lo que necesita saber antes de usar Tecfidera

No tome Tecfidera:

-si es **alérgico al dimetilfumarato** o cualquiera de los otros ingredientes listados al inicio de este prospecto.

Advertencias y precauciones

Tecfidera puede afectar el **recuento de sus glóbulos blancos**, sus **riñones** y su **hígado**. Antes de tomar Tecfidera, su doctor le realizará un examen de sangre para realizar un recuento de sus glóbulos blancos y controlará que sus riñones y su hígado funcionen adecuadamente. Su doctor realizará estos controles periódicamente durante el tratamiento. **Si la cantidad de glóbulos blancos disminuye durante el tratamiento, su médico puede considerar interrumpirle el tratamiento.**

Se han identificado casos de infección oportunista denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada con el tratamiento con Tecfidera. El PML puede presentar síntomas similares a la esclerosis múltiple y usted deberá consultar con su doctor inmediatamente si los síntomas de un nuevo trastorno neurológico aparecen (ej., disfunción motora, síntomas cognitivos o psiquiátricos).

Hable con su doctor antes de tomar Tecfidera si tiene:

- enfermedad **renal** severa
- enfermedad **hepática** severa
- una enfermedad de **estómago o intestino**
- una **infección** seria (como neumonía)

Niños y adolescentes

Tecfidera no debe usarse en niños y adolescentes menores a los 18 años. La seguridad y efectividad de Tecfidera en este grupo etario se desconocen.

Tomar Tecfidera con otros medicamentos

Informe a su doctor o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pueda tomar algún medicamento, especialmente:

- Medicamentos que contienen **esteres de ácido fumárico** (fumaratos) usados para tratar psoriasis
- **Medicamentos que puedan afectar el sistema inmunitario** que incluye otros medicamentos utilizados para tratar la EM, tales como fingolimod, natulazumab; teriflunomida; alemtuzumab,

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

ocrelizumab o cladribinat u otros tratamientos comúnmente utilizados para tratar el cáncer (rituximab o mitoxantrona)

- **Medicamentos que afectan los riñones** incluyendo algunos **antibióticos** (usados para tratar infecciones), "**diuréticos**" (comprimidos para aumentar la eliminación de orina), **ciertos analgésicos** (tales como ibuprofeno y otros medicamentos antiinflamatorios y de venta libre similares) y medicamentos que contienen **litio**.

El uso de Tecfidera y la administracion de determinados tipos de vacunas (vacunas atenuadas) podría causarle una infección y por lo tanto se debe evitar. Su médico le indicara si le debn administrar otros tipos de vacunas (vacunas inactivadas)

Tecfidera con alimentos y alcohol

Después de tomar Tecfidera se debe evitar durante la primera hora el consumo de más de una pequeña cantidad (más de 50 ml) de bebidas alcohólicas fuertes (con un volumen de alcohol de más del 30%, como los licores) porque el alcohol puede interactuar con este medicamento. Puede producir una inflamación del estómago (gastritis), especialmente en personas con tendencia a padecer esta afección.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No utilice Tecfidera durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de Tecfidera pasan a la leche materna. Tecfidera no se debe usar durante la lactancia. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de amamantar, o si debe dejar de tomar Tecfidera. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce el efecto de Tecfidera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Su médico le dirá si su enfermedad le permite conducir y utilizar máquinas de forma segura.

3. Cómo tomar Tecfidera

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis de inicio

120 mg dos veces al día.

Tome esta dosis de inicio durante los primeros 7 días, después tome la dosis habitual.

Dosis habitual

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

240 mg dos veces al día.

Las cápsulas se deben tomar enteras, con algo de agua. No parta, triture, disuelva ni chupe o mastique las cápsulas porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.

Tome Tecfidera con alimentos – ayuda a reducir algunos de los efectos adversos muy frecuentes (incluidos en la sección 4)

Si toma más Tecfidera del que debería:

Si toma demasiadas cápsulas, **informe a su médico inmediatamente**. Puede que experimente efectos adversos similares a los descritos a continuación en la sección 4.

Si olvidó tomar Tecfidera,

Si olvidó tomar Tecfidera, **no tome una dosis doble**.

Puede tomar la dosis olvidada si transcurren al menos 4 horas entre las dosis. De lo contrario, espere hasta la hora de la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos graves

Recuentos de linfocitos moderadamente bajos o muy bajos: los recuentos de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) pueden disminuir durante un periodo de tiempo prolongado. Un recuento de glóbulos blancos bajo durante un periodo de tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de infección, incluida una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión o cambios de personalidad que duran más de varios días.

→ Llame al médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Reacciones alérgicas graves

La frecuencia de las reacciones alérgicas no puede ser estimada a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida)

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy frecuente. Sin embargo, si tiene enrojecimiento de la cara o del cuerpo y presenta alguno de estos signos:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua (angioedema)
 - silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento (disnea aproximada)
 - mareos o pérdida del conocimiento (hipotensión)
- Esto podría construir una reacción alérgica grave (anafiláctica)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

→ **Deje de tomar Tecfidera y llame al médico inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- enrojecimiento de la cara o del cuerpo, sensación de calor, calor, sensación de ardor o picor (rubefacción)
- heces sueltas (diarrea)
- si se siente descompuesto (náuseas)
- dolor o retortijones de estómago

→ **Tomar el medicamento con alimentos** puede ayudar a reducir los efectos adversos anteriores.

Mientras se está en tratamiento con Tecfidera es frecuente que los análisis de orina presenten cetonas, unas sustancias que se producen naturalmente en el organismo.

Consulte a su médico sobre cómo tratar estos efectos adversos. Su médico podrá reducirle la dosis. No se reduzca la dosis a no ser que su médico se lo indique.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas:

- inflamación de la mucosa intestinal (gastroenteritis)
- sentirse descompuesto (vómitos)
- indigestión (dispepsia)
- inflamación de la mucosa del estómago (gastritis)
- trastornos gastrointestinales
- sensación de ardor
- sofocos, sensación de calor
- picor de piel (prurito)
- exantema
- manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picor en la piel (eritema)

Efectos adversos, que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina

- niveles bajos de glóbulos blancos en sangre (linfopenia, leucopenia). Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones. Si tiene una infección grave (como una neumonía) comuníquese a su médico inmediatamente.
- proteínas (albúmina) en orina
- aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST) en sangre

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Reducción de plaquetas sanguíneas

Desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- inflamación hepática y aumento de los niveles de enzimas hepáticas (ALT o AST en combinación con bilirrubina)

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

Comunicación de eventos adversos

→ Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Al reportar efectos secundarios, usted colabora brindando más información sobre la seguridad de este medicamento.

En caso de cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario que se encuentra en la página de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde al 0800-333-1234"

5. Cómo conservar Tecfidera

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja después de "VTO".

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Tecfidera

El principio activo es dimetilfumarato.

Tecfidera 120 mg: Cada cápsula contiene 120 mg de dimetilfumarato.

Tecfidera 240 mg: cada cápsula contiene 240 mg de dimetilfumarato.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, trietilcitrate, ácido metacrílico-copolímero de metilmetacrilato (1:1), ácido metacrílico- copolímero de etilacrilato (1:1), dispersión 30%, simeticona, lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, gelatina, dióxido de titanio (E171), azul brillante FCF (E133), óxido de hierro amarillo (E172), shellac, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Tecfidera y contenido del envase

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastro-resistentes son verdes y blancas con la impresión 'BG-12 120 mg' y se comercializan en envases que contienen 14 cápsulas.

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastro-resistentes son verdes con la impresión 'BG-12 240 mg' y se comercializan en envases que contienen 56 cápsulas.

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-101804824-APN-DGA#ANMAT

CONSERVACIÓN

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nro.: 57742

Elaborado por:

Vifor Pharma. Rte de Moncor 10 CH-1752 Villars-sur-Glane 1- Suiza

Acondicionamiento primario y secundario:

Janssen –Cilag SpA. Via C.Janssen, 04010, Borgo S. Michele, Latina Italia

Laboratorio de Control de Calidad en Origen: Biogen Idec Hillerod, Biogen Idec Alle 1, DK-3400 Hillerod, Dinamarca

Importado y Distribuido por: BIOGEN (ARGENTINA) S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires. Laboratorio de control de Calidad: Avenida Castañares Nro. 3222 – (C1407IHS) CABA

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR)

Línea de contacto: 0800 122 0304

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-43110404- BIOGEN - Inf pacientes - Certificado N57742

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:40:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 12:40:12 -03:00