



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-03341161-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-03341161-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TILMURATO / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA ENTERICA, DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; aprobado por Certificado N° 58.110.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1.490/92 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TILMURATO / DIMETILFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA ENTERICA, DIMETILFUMARATO 120 mg – 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2021-20688501-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrantes en el documento: IF-2021-20688669-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.110 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-03341161-APN-DGA#ANMAT

Jfs

RL

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.04.08 08:56:37 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.08 08:56:39 -03:00

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TILMURATO®**  
**DIMETILFUMARATO 120 y 240 mg**  
**Cápsulas entéricas**

Industria argentina  
Venta bajo receta  
Vía de administración oral

**Lea detenidamente esta guía antes de comenzar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es *TILMURATO®* y para qué se utiliza?**

**TILMURATO®** es un medicamento que contiene Dimetilfumarato como principio activo, indicado para tratar formas recurrentes de Esclerosis Múltiple (EM), incluyendo síndrome clínicamente aislado, enfermedad remitente-recurrente (EMRR) y enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos.

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. La EMRR se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotes) de síntomas de afección neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero suelen incluir: dificultades para caminar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales. Estos síntomas pueden desaparecer por completo, aunque algunos pueden permanecer.

**¿Cómo funciona *TILMURATO®*?**

**TILMURATO®** actuaría impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar la futura progresión de su EM.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *TILMURATO®*?**

No utilice **TILMURATO®**:

- Si es alérgico (hipersensible) a Dimetilfumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 7**)
- Si se sospecha que sufre una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o si la LMP se ha confirmado.

**Advertencias y precauciones**

**TILMURATO®** puede afectar el número de **glóbulos blancos**, a los **riñones** y al **hígado**. Antes de comenzar a utilizar **TILMURATO®**, su médico le solicitará realizar un análisis de sangre para evaluar el recuento de glóbulos blancos y para comprobar el funcionamiento renal y hepático. Su médico le solicitará análisis de sangre periódicamente durante su tratamiento. Si presenta una

disminución del número de glóbulos blancos, el médico puede realizarle otros estudios o interrumpir su tratamiento.

**Consulte a su médico antes de empezar a utilizar TILMURATO® si tiene:**

- Enfermedad renal grave
- Enfermedad hepática grave
- Enfermedad gástrica o intestinal
- Una infección grave (p. ej., neumonía)

Puede producirse herpes zóster (culebrilla) durante el tratamiento con **TILMURATO®**. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. Debe informar inmediatamente a su médico si sospecha que tiene ampollas, ardor, hormigueo, picazón o dolor de la piel, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o de la cara.

Si piensa que su EM está empeorando (p. ej., debilidad o cambios visuales) o nota la aparición de algún síntoma nuevo, hable con su médico, ya que podrían ser síntomas de una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede causar la muerte o producir una discapacidad grave.

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave (síndrome de Fanconi) asociado a un medicamento que contiene Dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico, y que se utiliza para tratar la psoriasis (una enfermedad de la piel). Si nota que está orinando más, tiene más sed y bebe más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, tiene alguna fractura relacionada con esfuerzos repetitivos (correr largas distancias) o simplemente tiene dolores y molestias, informe a su médico lo antes posible para que esto pueda ser investigado más a fondo.

**Niños y adolescentes**

**TILMURATO®** no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de **TILMURATO®** en este grupo de edades se desconocen.

**Toma de TILMURATO® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, en concreto:

- Medicamentos que contienen ésteres de ácido fumárico (fumaratos) utilizados para tratar la psoriasis.
- Medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluidos aquellos utilizados para tratar la EM, tales como fingolimod, natalizumab omnitoxantrona, o para el cáncer.
- Medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos (utilizados para tratar las infecciones), diuréticos (aumentan la eliminación de orina), ciertos tipos de analgésicos (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, incluidos los de venta sin receta) y los que contienen litio.
- Anticonceptivos orales. **TILMURATO®** puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales. Utilice una forma adicional de anticoncepción (p. ej., preservativo) mientras esté en tratamiento con **TILMURATO®**.
- Las vacunas administradas, mientras se sigue un tratamiento con **TILMURATO®**, pueden presentar una efectividad menor a la normal. El uso de **TILMURATO®** y la administración de determinados tipos de vacunas (*vacunas atenuadas*) podría causarle una infección y por lo tanto se deben evitar.

#### **Toma de TILMURATO® con alcohol**

Después de utilizar **TILMURATO®** se debe evitar durante la primera hora el consumo de bebidas alcohólicas fuertes (con un volumen de alcohol >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 período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

##### **Embarazo**

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

##### **Lactancia**

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

#### **Conducción de vehículos y uso de máquinas**

Se desconoce el efecto de **TILMURATO®** sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura.

### **3. ¿Cómo utilizar TILMURATO®?**

El tratamiento con **TILMURATO®** debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Nunca modifique usted la dosis sin que su médico se lo haya indicado.

#### **¿Cómo tomar TILMURATO®?**

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

**TILMURATO®** puede tomarse con o sin alimentos. **Tome TILMURATO®** con alimentos para reducir la posibilidad de presentar algunos de los efectos adversos muy frecuentes (incluidos en el ítem 4).

#### **Si toma más TILMURATO® del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debería, informe a su médico inmediatamente. Puede que experimente efectos adversos similares a los descritos a continuación en el ítem 4.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

#### **Si olvidó tomar TILMURATO®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 interrumpe el tratamiento con TILMURATO<sup>®</sup>**

No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.

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

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TILMURATO<sup>®</sup>?**

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

**Efectos graves**

**Recuentos de linfocitos muy bajos:** los recuentos de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre) pueden disminuir durante un período de tiempo prolongado. Su médico le solicitará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. También se recomienda realizar análisis de sangre después de 6 meses de tratamiento, y luego, cada 6 a 12 meses y según esté clínicamente indicado.

Un recuento de glóbulos blancos bajo durante un período de tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de infecciones incluida una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP se ha producido después de 1 a 5 años de tratamiento, por lo que su médico debe seguir controlando sus leucocitos durante todo el tratamiento y usted debe permanecer atento a cualquier posible síntoma de LMP, tal y como se describe a continuación. El riesgo de LMP podría ser mayor si previamente ha tomado algún medicamento que haya empeorado el funcionamiento de su sistema inmunitario.

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, confusión o cambios de personalidad, dificultad para hablar y comunicarse que duran más de varios días y generalmente provoca la muerte o una discapacidad grave a lo largo de semanas o meses. Por consiguiente, es muy importante que hable con su médico tan pronto como sea posible si cree que su EM está empeorando o si observa cualquier síntoma nuevo mientras está en tratamiento con **TILMURATO<sup>®</sup>**. Además, informe a su familia o a la persona que lo cuida sobre su tratamiento. Es posible que surjan síntomas de los cuales usted no se dé cuenta.

Si presenta alguno de estos síntomas, **llame al médico inmediatamente**

**Reacciones alérgicas:** Son poco frecuentes y pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas. El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (*rubefacción*) es un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Preste especial atención, si tiene enrojecimiento de la cara o del cuerpo y aparece alguno de estos signos:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua (angioedema)
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aire (disnea, hipoxia)
- mareos o pérdida del conocimiento (hipotensión)

Esto podría entonces constituir una reacción alérgica grave (anafilaxia).

Si presenta alguno de estos efectos adversos, **deje de tomar TILMURATO<sup>®</sup> y consulte a su médico inmediatamente.**

**Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción)
- sensación de calor, ardor o picazón

- diarrea
- náuseas o vómitos
- dolor o cólicos de estómago

La rubefacción y las reacciones gastrointestinales son las reacciones más comunes, especialmente al comienzo del tratamiento, y pueden disminuir con el tiempo. **Tomar el medicamento con alimentos** puede ayudar a reducir los efectos adversos anteriores. Mientras se está en tratamiento con **TILMURATO®** 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.

Llame a su médico si presenta enrojecimiento persistente o severo, o reacciones gastrointestinales que le molestan o no desaparecen. Su médico puede indicarle que tome una aspirina antes de tomar **TILMURATO®** para ayudar a reducir la rubefacción.

#### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- Inflamación intestinal (*gastroenteritis*)
- Vómitos
- Indigestión (*dispepsia*)
- Inflamación del estómago (*gastritis*)
- Trastornos gastrointestinales
- Sensación de ardor
- Sofocos, sensación de calor
- Picazón de piel (*prurito*)
- Exantema
- Manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picazón en la piel (*eritema*)

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

- Niveles bajos de glóbulos blancos (*linfopenia, leucopenia*) en sangre. 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) comuníquesele a su médico inmediatamente.
- Proteínas (*albúmina*) en orina
- Aumento de las enzimas hepáticas en sangre. Su médico le solicitará análisis de sangre para verificar el funcionamiento del hígado antes de comenzar a tomar **TILMURATO®** y durante el tratamiento. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de un problema hepático: cansancio intenso, pérdida de apetito, dolor en el lado derecho del abdomen, orina de color oscuro, coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos.

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Reducción de las plaquetas sanguíneas

**Efectos adversos de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Inflamación del hígado y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ALT o AST simultáneamente con bilirrubina)
- Herpes zóster (culebrilla) con síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o de la cara, y otros síntomas, como fiebre y debilidad en las primeras etapas de la infección, seguido de entumecimiento, picazón o manchas rojas con dolor intenso.

Si presenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

#### **5. Sobredosificación con TILMURATO®**

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

#### **6. Conservación de TILMURATO®**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en el envase original para protegerlo de la luz. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### **7. Información adicional de TILMURATO®**

##### **Composición**

El principio activo es Dimetilfumarato. Cada cápsula contiene 120 mg y 240 mg

Cada cápsula de **TILMURATO® 120 mg** contiene: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrato, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Amarillo de quinolina, Amarillo ocaso, Azul Brillante FCF, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **TILMURATO® 240 mg** contiene: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrato, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Gelatina incolora.

##### **Presentación**

**TILMURATO®/DIMETILFUMARATO 120 mg:** Envase conteniendo 14 cápsulas entéricas.

**TILMURATO®/DIMETILFUMARATO 240 mg:** Envase conteniendo 56 o 60 cápsulas entéricas.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:  
011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar)  
o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234***





**TILMURATO<sup>®</sup>**  
**DIMETILFUMARATO 120 y 240 mg**  
**Cápsula entérica**

---

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**  
**CERTIFICADO N° 58.110**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-03341161- TUTEUR - Inf pacientes - Certificado N58.110

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.03.09 14:08:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.09 14:08:10 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**TILMURATO®**  
**DIMETILFUMARATO 120 y 240 mg**  
**Cápsulas entéricas**

Industria argentina  
Venta bajo receta  
Vía de administración oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de **TILMURATO® 120 mg** contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrato, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Amarillo de quinolina, Amarillo ocaso, Azul Brillante FCF, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **TILMURATO® 240 mg** contiene: Dimetilfumarato 240 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrato, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Gelatina incolora.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Otros medicamentos del sistema nervioso.

**Código ATC:** N07XX09.

### **INDICACIONES**

**TILMURATO®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de Esclerosis Múltiple (EM) incluyendo síndrome clínicamente aislado, enfermedad remitente-recurrente (EMRR) y enfermedad secundaria activa progresiva.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

El mecanismo mediante el cual Dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la EM no se conoce por completo. Los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales y humanos indican que la respuesta farmacodinámica de Dimetilfumarato y su metabolito monometilfumarato (MMF) parece estar mediada por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). Dimetilfumarato ha demostrado aumento de la regulación (*up regulation*) de los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (p. ej., NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; NQO1). El MMF ha sido identificado como un agonista de los receptores del ácido nicotínico *in vitro*.

#### **Efectos farmacodinámicos**

##### **Efectos en el sistema inmunitario**

En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato presentó propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Dimetilfumarato y MMF redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, Dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la disminución de la regulación (*down regulation*) de los perfiles de citocinas proinflamatorias (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) y estimuló la producción antiinflamatoria (T<sub>H</sub>2). Dimetilfumarato tuvo actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios Fase III, tras el tratamiento con Dimetilfumarato, el recuento medio de

linfocitos disminuyó en un promedio del 30% del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

**Potencial de prolongar el intervalo QT**

Dosis únicas de 240 mg o de 360 mg de Dimetilfumarato no afectaron al intervalo QTc de forma clínicamente significativa (el límite superior del IC 90% para el mayor QTc corregido según valor inicial y ajustado según placebo fue inferior a 10 ms) cuando se compararon con placebo en un estudio del QTc realizado en sujetos sanos.

**Eficacia clínica y seguridad**

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (Estudio 1, con 1234 pacientes y Estudio 2, con 1417 pacientes) en pacientes con EMRR. Los pacientes con formas progresivas de Esclerosis Múltiple no fueron incluidos en estos estudios. Se demostró la eficacia (ver **Tabla 1**) y seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) 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+).

La dosis inicial de Dimetilfumarato fue de 120 mg dos o tres veces al día durante los primeros 7 días, seguida de un aumento a 240 mg dos o tres veces al día. Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio, cada 3 meses y al momento de sospecha de recaída. Las evaluaciones por RM se realizaron al inicio, a los 6 meses y al primer y segundo año en un subconjunto de pacientes (44% en el Estudio 1 y 48% en el Estudio 2).

**Estudio en EMRR controlado con placebo (Estudio 1)**

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día (n= 410), tres veces al día (n= 416) o placebo (n= 408) durante un máximo de 2 años. Los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años, 4 años de tiempo transcurrido desde el diagnóstico y puntuación de 2,0 en la escala EDSS.

La mediana del tiempo de tratamiento para todos los grupos fue 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron 96 semanas por grupo de tratamiento fueron 69 % para los asignados a Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día, 69 % para los asignados a Dimetilfumarato 240 mg tres veces al día y 65 % para los asignados a placebo.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que presentaron recaída a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con hipertrofia reciente, la cantidad de lesiones hipointensas en T1 nuevas, la cantidad de lesiones Gd+, el índice anualizado de recaídas (IAR) y el tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad definida como un aumento de al menos 1 punto con respecto al valor inicial de EDSS (aumento de 1,5 puntos para pacientes con un valor inicial EDSS de 0) sostenido durante 12 semanas.

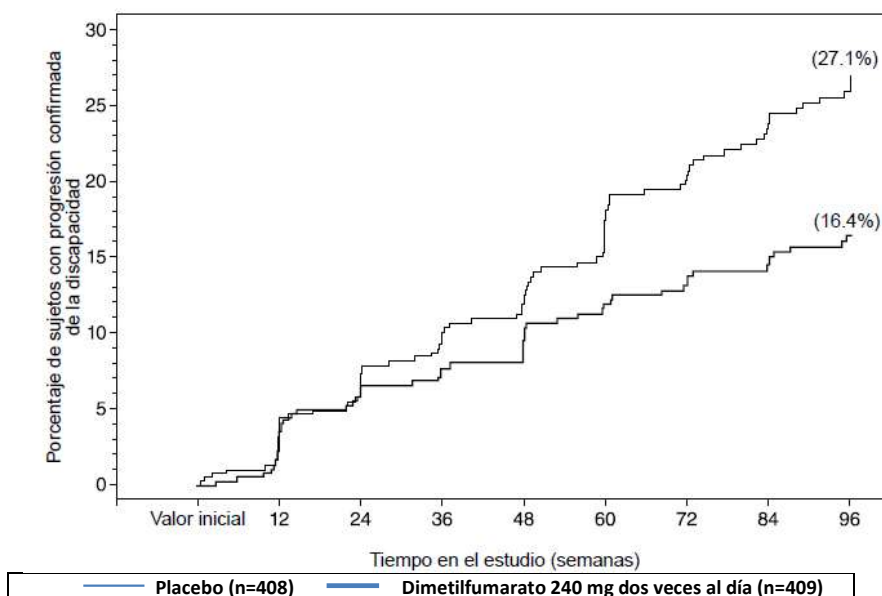
Dimetilfumarato tuvo un efecto estadísticamente significativo en todos los criterios de valoración descritos y la dosis de 240 mg tres veces al día no demostró beneficio adicional en comparación con la dosis de Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día. Los resultados de este estudio (240 mg dos veces al día frente a placebo) se muestran en la **Tabla 1** y **Figura 1**.

**Tabla 1: Resultados clínicos y de RM en el Estudio 1**

	Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor p
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	n= 410	n= 408	
Proporción con recaídas (criterio principal de valoración)	27 %	46 %	<0,0001
Reducción del riesgo relativo	49 %		
Índice anualizado de recaídas	0,172	0,364	<0,0001
Reducción relativa	53 %		
Proporción con progresión de la discapacidad	16 %	27 %	0,0050

Reducción del riesgo relativo	38 %		
<b>Criterios de valoración por RM</b>	n= 152	n= 165	
Media de la cantidad de lesiones en T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	2,6	17	<0,0001
Porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	45 %	27 %	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años	0,1 (0)	1,8 (0)	
Media (mediana)			
Porcentaje de pacientes con			
0 lesiones	93 %	62 %	
1 lesión	5 %	10 %	
2 lesiones	<1 %	8 %	
3 a 4 lesiones	0	9 %	
5 o más lesiones	<1 %	11 %	
Reducción de la probabilidad relativa (porcentaje)	90 %		<0,0001
Cantidad media de lesiones hipointensas en T1 nuevas durante 2 años	1,5	5,6	<0,0001

**Figura 1: Tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de discapacidad de 12 semanas (Estudio 1)**



NOTA: La progresión confirmada de la discapacidad se define como un aumento de al menos 1,0 punto en la EDSS a partir de un valor inicial  $\geq 1,0$  confirmado durante 12 semanas o un aumento de al menos 1,5 puntos en la EDSS a partir de un valor inicial de 0 confirmado durante 12 semanas.

### **Estudio en EMRR controlado con placebo (Estudio 2)**

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día (n= 359), tres veces al día (n= 345), un comparador no enmascarado (n= 350) o placebo (n= 363) durante un máximo de 2 años. Los tratamientos estaban enmascarados para el evaluador (el médico/investigador que evaluaba la respuesta al tratamiento del estudio estaba en condiciones de ciego). Los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 37 años, 3 años de tiempo transcurrido desde el diagnóstico, puntuación EDSS de 2,5.

La mediana del tiempo de tratamiento para todos los grupos fue 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron 96 semanas por grupo de tratamiento fueron 70% para el de Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día, 72% para Dimetilfumarato 240 mg tres veces al día y 64% para placebo.

El criterio principal de valoración fue el IAR a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con hipertrofia reciente, la cantidad de lesiones hipointensas en T1, la cantidad de lesiones Gd+, la proporción de pacientes con recaída y el tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad definida como en el Estudio 1.

Dimetilfumarato tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los criterios de valoración de recaída y por RM descritos. No hubo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la progresión de la discapacidad. La dosis de Dimetilfumarato 240 mg tres veces al día no produjo beneficio adicional en comparación con la dosis de 240 mg dos veces al día. Los resultados para este estudio (240 mg dos veces al día frente a placebo) se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Resultados clínicos y de RM en el Estudio 2**

	<b>Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor p</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	n= 359	n= 363	
Índice anualizado de recaídas	0,224	0,401	<0,0001
Reducción relativa	44%		
Proporción con recaídas	29%	41%	0,0020
Reducción del riesgo relativo	34%		
Proporción con progresión de la discapacidad	13%	17%	0,25
Reducción del riesgo relativo	21%		
<b>Criterios de valoración por RM</b>	n= 152	n= 165	
Media de la cantidad de lesiones en T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	5,1	17,4	<0,0001
Porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	27%	12%	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años	0,5 (0,0)	2,0 (0,0)	
Media (mediana)			
Porcentaje de pacientes con			
0 lesiones	80%	61%	
1 lesión	11%	17%	
2 lesiones	3%	6%	
3 a 4 lesiones	3%	2%	
5 o más lesiones	3%	14%	
Reducción de la probabilidad relativa (porcentaje)	74%		<0,0001
Cantidad media de lesiones hipointensas en T1 nuevas durante 2 años	3,0	7,0	<0,0001

## FARMACOCINÉTICA

Dimetilfumarato administrado por vía oral presenta una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su metabolito activo, MMF. Dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras su administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con Dimetilfumarato se realizaron con concentraciones plasmáticas de MMF. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en pacientes con EM y en voluntarios sanos.

### Absorción

El  $T_{máx}$  de MMF es de 2 a 2,5 horas. Como la cápsula de Dimetilfumarato contiene microtabletas, que están protegidas 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  $C_{máx}$  de MMF fue de 1,87 mg/l y la exposición global (AUC) fue de 8,21 h.mg/l en los pacientes con EM. En general, la  $C_{máx}$  y el AUC aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg).

Una comida rica en grasas y calorías no influyó en el AUC de MMF, pero disminuyó su  $C_{máx}$  en un 40 %. El  $T_{máx}$  aumentó de 2,0 a 5,5 horas. En este estudio, la incidencia de enrojecimiento disminuyó en aproximadamente un 25 % en el estado posprandial.

#### **Distribución**

El volumen de distribución aparente de MMF tras la administración oral de 240 mg de Dimetilfumarato oscila entre 53 l y 73l en sujetos sanos. La unión del MMF a la proteína plasmática humana oscila entre el 27 y el 45 % y es independiente de la concentración.

#### **Metabolismo**

En humanos, Dimetilfumarato se metaboliza extensamente. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, que están en el tracto digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, sin intervención del sistema del citocromo (CYP) P450.

El MMF, el ácido fumárico, el ácido cítrico y la glucosa son los principales metabolitos en plasma.

#### **Eliminación**

La exhalación de  $CO_2$  es la vía principal de eliminación de Dimetilfumarato, que representa el 60 % de la dosis. La eliminación renal y fecal son vías secundarias que representan el 16 % y el 1 % de la dosis respectivamente. En la orina, se encontraron cantidades mínimas inalteradas de MMF.

La semivida terminal del MMF es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de MMF circulante a las 24 horas en la mayoría de los pacientes. Con dosis múltiples de Dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del MMF.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal, el sexo y la edad.

##### ***Población de edad avanzada***

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

##### ***Población pediátrica***

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

##### ***Insuficiencia renal***

No se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se esperaría que esta condición influya sobre la exposición al MMF y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

##### ***Insuficiencia hepática***

No se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se esperaría que esta condición influya sobre la exposición al MMF y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis inicial recomendada de **TILMURATO®** es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de mantenimiento de 240 mg dos veces al día.

Se podría considerar la reducción de dosis temporaria a 120 mg dos veces al día en los pacientes que no toleran la dosis de mantenimiento. Dentro de las 4 semanas se debería reanudar la dosis de 240 mg dos veces al día. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con **TILMURATO®** en pacientes que no toleren la reanudación de la dosis de mantenimiento.

**TILMURATO®** se debe tomar con alimentos (ver **FARMACOCINÉTICA-Absorción**). En pacientes que experimentan rubefacción, la toma de **TILMURATO®** con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS**). Como alternativa, la toma de una aspirina sin recubrimiento entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la toma de **TILMURATO®** puede disminuir la incidencia o la intensidad de la rubefacción (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### ***Pacientes de edad avanzada***

En los estudios clínicos con Dimetilfumarato 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 **FARMACOCINÉTICA**).

#### ***Insuficiencia hepática y renal***

No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ajustes de la dosis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave (ver **ADVERTENCIAS**).

#### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dimetilfumarato en menores de 18 años.

#### ***Análisis de sangre antes del inicio del tratamiento***

Se debe realizar un hemograma completo, incluido un recuento de linfocitos, y un hepatograma antes de iniciar el tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

#### **Modo de administración**

**TILMURATO®** se administra por vía oral. La cápsula de **TILMURATO®** se debe tragar entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de esta. El contenido de la cápsula no se debe espolvorear sobre alimentos. **TILMURATO®** se puede tomar con o sin alimentos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema (ver **ADVERTENCIAS**).

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Anafilaxia y angioedema**

Dimetilfumarato puede causar anafilaxia y angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas incluyen dificultad para respirar, urticaria e inflamación de garganta y lengua. Se debe indicar a los pacientes que discontinúen el tratamiento con Dimetilfumarato y busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

##### **Control de la función renal**

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los estudios clínicos en pacientes tratados con Dimetilfumarato (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes, después de 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento y cada 6 a 12 meses a partir de entonces, o según esté clínicamente indicado.

##### **Daño hepático**

Se han reportado casos clínicamente significativos de daño hepático en pacientes tratados con Dimetilfumarato durante la poscomercialización. El inicio varía entre unos pocos días hasta varios meses después de iniciar del tratamiento con Dimetilfumarato. Se han observado signos y síntomas de daño hepático, incluyendo aumento de las aminotransferasas séricas a concentraciones mayores de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), así como aumento de bilirrubina total a más de 2 veces el LSN. Estas anomalías se resolvieron al discontinuar el tratamiento. Algunos casos requirieron hospitalización. Ninguno de los casos informados produjo insuficiencia hepática, trasplante hepático o muerte. Sin embargo, la combinación de nuevos aumentos de las aminotransferasas séricas con mayores concentraciones de bilirrubina provocada por daño hepatocelular inducido por medicamentos es un factor predictor importante de daño hepático grave que podría provocar insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado o muerte en algunos pacientes.



Se observaron aumentos de las transaminasas hepáticas (la mayoría, no mayores a 3 veces el LSN) durante los estudios controlados (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se deben realizar análisis de las concentraciones séricas de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total antes, después de 3 y 6 meses de iniciado del tratamiento con Dimetilfumarato y luego cada 6 a 12 meses, o según esté clínicamente indicado. Se debe suspender el tratamiento con Dimetilfumarato si se sospecha un daño hepático clínicamente significativo provocado por Dimetilfumarato.

#### **Linfopenia e infecciones**

Dimetilfumarato puede reducir el recuento de linfocitos.

En los estudios de EM controlados con placebo, los recuentos medios de linfocitos (RL) disminuyeron en aproximadamente un 30% durante el primer año de tratamiento con Dimetilfumarato y luego permanecieron estables. Cuatro semanas después de suspender el tratamiento con Dimetilfumarato, los RL aumentaron, pero no retornaron a los valores basales. El 6% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato y <1 % de los pacientes del grupo placebo presentaron RL  $<0,5 \times 10^9/l$  (LSN  $0,91 \times 10^9/l$ ). La incidencia de infecciones (60 % frente a 58 %) e infecciones graves (2 % frente a 2 %) fue similar en pacientes tratados con Dimetilfumarato o placebo, respectivamente. No hubo una mayor incidencia de infecciones graves observada en pacientes con RL  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  en los estudios clínicos controlados, si bien un paciente en un estudio de extensión presentó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en presencia de linfopenia prolongada (RL predominantemente  $<0,5 \times 10^9/l$  durante 3,5 años). 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 LMP.

En estudios clínicos controlados y no controlados, el 2 % de los pacientes presentaron RL  $<0,5 \times 10^9/l$  durante al menos seis meses, y en este grupo la mayoría de los RL permanecieron  $<0,5 \times 10^9/l$  con la continuación del tratamiento.

No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes que ya presentan RL bajos y se debe tener precaución al tratarlos. Dimetilfumarato no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (RL  $<0,5 \times 10^9/l$ ).

Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato, se debe disponer de un hemograma completo reciente, que incluya linfocitos. Si el RL está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato.

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

Debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP, se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender del tratamiento con Dimetilfumarato en los pacientes con linfopenia grave prolongada (RL  $<0,5 \times 10^9/l$ ) que persistan durante más de 6 meses debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los RL  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  y  $<0,8 \times 10^9/l$  durante más de 6 meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Dimetilfumarato.
- En los pacientes con RL por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda intensificar los controles. Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo individual de desarrollar LMP (ver **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva** más abajo).

Dado la posibilidad de demora en la recuperación de los RL, se debe realizar un seguimiento de los recuentos hasta que vuelvan a los valores normales si se suspende permanente o temporalmente el tratamiento con Dimetilfumarato debido a la linfopenia. Se debe considerar suspender el tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta su resolución. Una vez establecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con Dimetilfumarato después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con Dimetilfumarato y evaluar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

#### **Resonancia Magnética (RM)**

Antes de iniciar el tratamiento con 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 locales. Se puede considerar la realización de una RM como parte del control 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 en pacientes con EM tratados con Dimetilfumarato. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John-Cunningham (VJC), que, por lo general, ocurre en pacientes inmunocomprometidos y que usualmente provoca muerte o una discapacidad grave. Se produjo un caso fatal de LPM en un paciente que recibió Dimetilfumarato durante 4 años mientras participaba en un estudio clínico. Durante el estudio, el paciente presentó linfopenia prolongada (RL predominantemente  $<0,5 \times 10^9/l$  durante 3,5 años) (ver **Linfopenia e infecciones**). El paciente no tenía afecciones médicas identificadas que produjeran inmunosupresión ni había recibido tratamiento previo con natalizumab, que tiene una asociación conocida con LPM. El paciente tampoco estaba recibiendo medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores de forma concomitante.

La LMP también ha ocurrido en la poscomercialización en presencia de linfopenia ( $<0,8 \times 10^9/l$ ) persistente durante más de 6 meses. Si bien el papel de la linfopenia en estos casos es incierto, la mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con RL  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Se han producido casos de LMP con Dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (RL por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Dimetilfumarato; sin embargo, este riesgo no se puede excluir en pacientes con linfopenia leve.

Los factores adicionales que podrían contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar LMP en casos de linfopenia son:

- duración del tratamiento con Dimetilfumarato. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento
- descensos notables en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+, que son importantes para la defensa inmunológica (ver **REACCIONES ADVERSAS**), y
- tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador previo (ver a continuación).

Los médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de trastorno neurológico y, de ser así, si esos síntomas son típicos de la EM o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con Dimetilfumarato y realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de 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. Los médicos deben estar atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su familia o persona que lo cuida acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Los hallazgos de la RM pueden preceder a los signos o síntomas clínicos. Se han informado casos de LMP, diagnosticados en función de los hallazgos de la RM y de la detección de ADN de VJC en el LCR en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con LMP. Muchos de estos pacientes luego presentaron síntomas de LPM. Por lo tanto, puede ser útil monitorear al paciente mediante RM en busca de signos sugestivos de LPM, y ante hallazgos sospechosos realizar los estudios necesarios para permitir un diagnóstico precoz de LPM. En los casos de LMP asociado con otros medicamentos para la EM, se ha informado una menor morbimortalidad relacionada con la LMP cuando la suspensión del tratamiento se realizó antes de que los pacientes presentaran síntomas, en comparación con aquellos con LMP que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección precoz y a la suspensión del tratamiento de la EM o a diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Asimismo, se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC, aún en presencia de recuentos normales de linfocitos, no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Si un paciente desarrolla LMP, el tratamiento con Dimetilfumarato se debe suspender permanentemente.

#### **Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores**

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Dimetilfumarato. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Dimetilfumarato.

Se han producido casos de LMP en pacientes tratados previamente con natalizumab, para el que la LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben conocer que los casos de LMP que se producen después de una interrupción reciente del tratamiento con natalizumab pueden no tener linfopenia.

Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con Dimetilfumarato se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Dimetilfumarato, 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 Dimetilfumarato y periódicamente durante el tratamiento (ver **Análisis de sangre/laboratorio** más arriba).

Por lo general, se puede iniciar Dimetilfumarato inmediatamente después de interrumpir el tratamiento con interferón o con acetato de glatiramer.

#### **Infecciones por herpes zóster**

Se han producido casos de herpes zóster con Dimetilfumarato. La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos eventos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes en tratamiento con Dimetilfumarato en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se considerará la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Dimetilfumarato en pacientes con infecciones graves hasta que se hayan resuelto (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Enfermedad gastrointestinal activa grave**

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

#### **Rubefacción**

El tratamiento con Dimetilfumarato puede causar rubefacción (p. ej. calor, enrojecimiento, picazón y/o sensación de ardor). En los estudios clínicos un 40 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato experimentó una reacción de rubefacción. Los síntomas de rubefacción generalmente comenzaron poco después de iniciar el tratamiento y tendieron a mejorar o resolverse con el tiempo. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada.

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción grave que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. El 3 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento con Dimetilfumarato debido a la rubefacción y <1 % presentó síntomas serios de rubefacción que no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización.

La administración de Dimetilfumarato con alimentos podría reducir la incidencia de rubefacción. Como alternativa, la toma de una aspirina sin recubrimiento entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la toma de Dimetilfumarato puede disminuir la incidencia o la intensidad de la rubefacción (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de presentar reacciones de rubefacción graves.

#### **Síndrome de Fanconi**

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi asociado a un medicamento que contiene Dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con Dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de glucemia), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente puede producirse osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

#### **PRECAUCIONES**

##### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con Dimetilfumarato no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con Dimetilfumarato puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Dimetilfumarato 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 Dimetilfumarato se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En los humanos, 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 CYP 450. 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 de Dimetilfumarato y de MMF.

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre Dimetilfumarato y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con EM, dosis únicas de interferón beta-1A intramuscular y acetato de glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético de MMF.

En un estudio en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Dimetilfumarato durante 4 días de administración, no alteró el perfil farmacocinético de Dimetilfumarato y redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción. No obstante, no se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la rubefacción. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Dimetilfumarato (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS**).

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (p. ej., proteinuria) en pacientes que toman Dimetilfumarato (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a Dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas sin diluir (con un volumen de alcohol superior al 30 %) puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de Dimetilfumarato y por lo tanto al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

La administración concomitante de Dimetilfumarato con un anticonceptivo oral combinado (norelgestromina y etinilestradiol) no produjo ningún efecto importante en la exposición a los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos.

#### **Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Dimetilfumarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). En animales, se observaron efectos adversos sobre la supervivencia de las crías, el crecimiento, la maduración sexual y el funcionamiento neuroconductual al administrar Dimetilfumarato durante el embarazo y la lactancia a dosis clínicamente relevantes. No se recomienda utilizar Dimetilfumarato durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**). Dimetilfumarato 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 Dimetilfumarato 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 tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el del tratamiento para la madre.

##### **Fertilidad**

No hay datos sobre los efectos de Dimetilfumarato en la fertilidad humana.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal y hepática grave**

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### **Mutagénesis**

Dimetilfumarato y MMF dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Test de Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). Dimetilfumarato y MMF fueron clastogénicos en el ensayo *in vitro*

de aberración cromosómica en linfocitos de sangre humana periférica en ausencia de activación metabólica. Dimetilfumarato dio negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

#### **Carcinogénesis**

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de 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, produjo un aumento en los tumores de estómago no glandular (anteestómago) y riñón: carcinomas de células escamosas y papilomas del ante estómago en machos y hembras con dosis de 200 y 400 mg/kg/día; leiomiomas del ante estómago con dosis de 400 mg/kg/día en hembras y machos; adenomas y carcinomas de los túbulos renales con dosis de 200 y 400 mg/kg/día en machos; y adenomas de los túbulos renales con dosis de 400 mg/kg/día en hembras. La exposición plasmática a MMF (AUC) con la dosis más alta no asociada con tumores en ratones (75 mg/kg/día) fue similar a la observada en humanos con la dosis humana recomendada de 480 mg/día. En las ratas, produjo aumentos en los carcinomas de células escamosas y los papilomas del ante estómago con todas las dosis estudiadas en hembras y machos, así como en los adenomas de células intersticiales testiculares (Leydig) con dosis de 100 y 150 mg/kg/día. El AUC plasmático de MMF con la dosis más baja estudiada fue menor que la observada en humanos con la dosis humana recomendada.

Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los humanos.

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

#### **Toxicología**

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). Se observó atrofia cortical y fibrosis intersticial en perros y monos a dosis superiores a 5 mg/kg/día, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial multifocal y difusa en monos que recibieron dosis orales diarias de Dimetilfumarato durante 12 meses, a la dosis más alta estudiada (75 mg/kg/día), 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, lo cual indica una pérdida irreversible del tejido y el funcionamiento renal. En perros y monos, la dosis de 5 mg/kg/día se asoció con exposiciones plasmáticas a MMF menores o similares a las observadas en humanos a la dosis recomendada en humanos.

Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 6 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). Los hallazgos en el ante estómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoide en los estudios de 3 meses o más de duración.

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y la gravedad de la degeneración de la retina en ratones después de la administración oral de Dimetilfumarato durante un máximo de dos años a dosis >75 mg/kg/día, una dosis relacionada con una exposición plasmática a MMF (AUC) similar a la observada en humanos a la dosis recomendada en 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. Sin embargo, se observaron aumentos en la falta de movilidad de los espermatozoides a las dosis intermedia y alta. La dosis sin efecto que produjo efectos adversos sobre los espermatozoides es similar a la dosis recomendada en humanos de 480 mg/día en función a la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>).



La administración oral de Dimetilfumarato a ratas hembra a dosis de 20, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, provocó alteración del ciclo estral y aumentó la embrioletalidad con la dosis más alta estudiada (11 veces la dosis recomendada en base al AUC). La dosis más alta que no se relacionó con efectos adversos (100 mg/kg/día) es el doble de la dosis recomendada en humanos en función de los mg/m<sup>2</sup>.

Se observó toxicidad testicular (degeneración epitelial germinal, atrofia, hipospermia y/o hiperplasia) a dosis clínicamente relevantes en ratones, ratas y perros en estudios de toxicidad oral subcrónica y crónica de Dimetilfumarato, y en un estudio de toxicidad oral crónica que evaluó una combinación de cuatro ésteres de ácido fumárico (incluido Dimetilfumarato) en ratas.

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 período 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). El AUC plasmático del MMF a la dosis sin efecto es de aproximadamente 3 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos de 480 mg/m<sup>2</sup>.

La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis dio lugar a embrioletalidad y un menor peso corporal en las madres con la dosis más alta estudiada. El AUC plasmático del MMF a la dosis sin efecto es de aproximadamente 5 veces la observada en humanos a la dosis recomendada en humanos.

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 aumento de la letalidad, a un menor peso corporal, retrasos en la maduración sexual en crías machos y hembras y disminución del peso testicular a la dosis más alta estudiada. Se observó deficiencia neuroconductual con todas las dosis. No se identificó ninguna dosis sin efecto respecto de la toxicidad del desarrollo. La dosis más baja estudiada se asoció con un AUC plasmático del MMF inferior que la observada en humanos a la dosis recomendada en humanos.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más que con placebo) en los pacientes tratados con Dimetilfumarato fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la región superior del abdomen).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron Dimetilfumarato con un seguimiento durante períodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 4603 persona-año. Aproximadamente 1162 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Dimetilfumarato. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente **Tabla 3**. Estos datos proceden de 2 estudios clínicos pivotaes Fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con Dimetilfumarato con una exposición total de 2244 persona-año. Las frecuencias

descriptas en la siguiente tabla se basan en información de seguridad de 769 pacientes tratados con 240 mg de Dimetilfumarato dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ); muy raras ( $<1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3: Tabla de Reacciones adversas**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
	Herpes zóster <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Disnea <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Hipoxia <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Hipotensión <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
	Angioedema <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema	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
Trastornos hepatobiliares	Aumento de Aspartato aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de Alanina aminotransferasa	Frecuente
	Daño hepático inducido por el medicamento <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
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
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

<sup>1</sup> Reacciones adversas comunicadas únicamente durante la experiencia poscomercialización



**Tabla 4: Reacciones adversas en Estudios 1 y 2 informadas para Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día con una incidencia  $\geq 2$  % más que el placebo**

Reacción adversa	Dimetilfumarato	Placebo
	N= 769 %	N= 771 %
Rubefacción	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Prurito	8	4
Erupción	8	3
Presencia de albúmina en orina	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de aspartato aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### **Rubefacción**

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción y sofocos fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que en los tratados con placebo. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (p. ej., calor, enrojecimiento, picazón y sensación de quemazón). Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos eventos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Dimetilfumarato. 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 Dimetilfumarato 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 Dimetilfumarato (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**)

##### **Eventos gastrointestinales**

La incidencia de eventos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14 % frente al 11 %], náuseas [12 % frente al 9 %], dolor en la parte superior del abdomen [10 % frente al 6 %], dolor abdominal [9 % frente al 4 %], vómitos [9 % frente al 5 %] y dispepsia [5 % frente al 3 %]) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que con placebo, respectivamente. Los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes), por lo general disminuyeron con el tiempo en pacientes tratados con Dimetilfumarato en comparación con placebo. Los eventos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato y menos del 1 % de los del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a los eventos gastrointestinales. La incidencia de los eventos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### **Transaminasas hepáticas**

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas en los estudios controlados con placebo. En la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran  $<3$  veces el LSN. La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con Dimetilfumarato en relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa  $\geq 3$  veces el LSN, respectivamente, en el 5 % y 2 % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % y 2 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. No se produjo ningún aumento de las transaminasas  $\geq 3$  veces

el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina >2 veces el LSN. Menos del 1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato o con placebo.

#### **Reacciones adversas renales**

La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (9 %) en comparación con el placebo (7 %) en los estudios controlados con placebo. La incidencia general de eventos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato y con placebo. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave. En el análisis de orina, el porcentaje de pacientes con valores de proteína de 1+ o superiores fue similar en los tratados con Dimetilfumarato (43 %) y con placebo (40 %). Por lo general, la proteinuria observada en los análisis de laboratorio no fue de carácter progresivo. En comparación con los pacientes tratados con placebo, se observó que la filtración glomerular estimada (FGe) aumenta en los pacientes tratados con Dimetilfumarato, incluidos los pacientes con 2 hallazgos consecutivos de proteinuria ( $\geq 1+$ ).

#### **Reacciones adversas hematológicas**

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (>98 %) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con Dimetilfumarato, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30 % del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/l$  en <1 % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los tratados con Dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/l$  en un paciente tratado con Dimetilfumarato y en ninguno de los tratados con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato tuvo linfopenia (definida en estos estudios como  $<0,91 \times 10^9/l$ ). Se observó linfopenia leve ( $RL \geq 0,8 \times 10^9/l$  y  $<0,91 \times 10^9/l$ ) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada ( $RL \geq 0,5 \times 10^9/l$  y  $<0,8 \times 10^9/l$ ) persistente durante, al menos, 6 meses en el 10 % de los pacientes; y linfopenia grave ( $RL <0,5 \times 10^9/l$ ) persistente durante, al menos, 6 meses en el 2 % de los pacientes. En el grupo con linfopenia grave, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron  $<0,5 \times 10^9/l$  con el tratamiento continuado.

Además, en un estudio no controlado, prospectivo, posterior a la comercialización, en la semana 48 del tratamiento con Dimetilfumarato ( $n= 185$ ), los linfocitos T CD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  a  $<0,4 \times 10^9/l$ ) o gravemente ( $<0,2 \times 10^9/l$ ) en hasta un 37 % o 6 % de pacientes, respectivamente, mientras que la disminución de los linfocitos T CD8+ fue más frecuente en hasta un 59 % de pacientes con  $RL <0,2 \times 10^9/l$  y un 25 % de pacientes con  $RL <0,1 \times 10^9/l$ .

La incidencia de infecciones (58 % frente al 60 %) y de infecciones graves (2 % frente al 2 %) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con Dimetilfumarato. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos  $<0,8 \times 10^9/l$  o  $<0,5 \times 10^9/l$ .

#### **Eosinofilia**

Se observó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

#### **Anomalías de laboratorio**

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (45 %) en comparación con placebo (10 %). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con Dimetilfumarato en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 25 % frente al 15 %, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con Dimetilfumarato en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento



**TILMURATO®**  
**DIMETILFUMARATO 120 y 240 mg**  
**Cápsula entérica**

desde el valor basal a los 2 años del 29 % frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

**Experiencia poscomercialización**

Como las reacciones adversas durante el uso en la poscomercialización se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han informado anomalías en el funcionamiento hepático (aumentos en las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con un aumento de la bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN) después de la administración de Dimetilfumarato en la experiencia poscomercialización.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado casos de sobredosis con Dimetilfumarato. Los síntomas descritos en estos casos fueron coherentes con el perfil de reacciones adversas conocido de Dimetilfumarato. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de Dimetilfumarato ni hay ningún antídoto conocido. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático según esté clínicamente indicado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C protegido de la luz.

**PRESENTACIÓN**

**TILMURATO®/DIMETILFUMARATO 120 mg:** Envase conteniendo 14 cápsulas entéricas.

**TILMURATO®/DIMETILFUMARATO 240 mg:** Envase conteniendo 56 o 60 cápsulas entéricas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N° 58.110**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-03341161- TUTEUR - Prospectos - Certificado N58.110

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.03.09 14:07:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.03.09 14:07:51 -03:00