



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 2243

BUENOS AIRES, 06 MAR 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016028-16-1 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 DURAS 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

Ok

ST



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 2243

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TECFIDERA / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg - 240 mg, aprobada por Certificado N° 57.742 y Disposición N° 5882/15, propiedad de la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 70 a 86, 94 a 111 y 119 a 135, para los prospectos y de



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2243

fojas 87 a 93, 112 a 118 y 136 a 142, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5882/15 los prospectos autorizados por las fojas 70 a 86 y la información para el paciente autorizada por las fojas 87 a 93, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.742 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016028-16-1

DISPOSICIÓN N°

2243

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2243** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.742 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TECFIDERA / DIMETILFUMARATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES, DIMETILFUMARATO 120 mg - 240 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5882/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004939-14-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 5882/15.	Prospectos de fs. 70 a 86, 94 a 111 y 119 a 135, corresponde desglosar de fs. 70 a 86. Información para el paciente de fs. 87 a 93, 112 a 118 y 136 a 142, corresponde desglosar de fs. 87 a 93.-

UP
Handwritten signatures and marks



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.742 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de **06 MAR 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-016028-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2243

Dr. ROBERTO LEON
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

224 3



TECFIDERA 120 mg^o

06 MAR 2017

TECFIDERA 240 mg^o

DIMETILFUMARATO

Cápsulas duras gastroresistentes

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dimetilfumarato 120mg Dimetilfumarato 240mg Lista de excipientes:

	Presentación de 120mg (mg)	Presentación de 240mg (mg)
Nucleo de Microtabletas		
Croscarmelosa sódica	15	18,5
Celulosa Microcristalina	131,6	106,7
Estearato de magnesio	5	1,8
Talco	19,8	0
Silice hidrofóbica coloidal	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
Oxido 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
Oxido 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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

2243



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: N07XX09

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, Tecfidera 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, 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.

Efecto en el sistema cardiovascular

Dosis únicas de 240 mg o de 360 mg de Tecfidera no afectaron al intervalo QTc cuando se compararon con placebo en un estudio del QTc.

Eficacia clínica

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) 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).

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

2243



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 % ≥ 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					
Nº de sujetos	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de recaídas	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Razón de tasa (Rate ratio) (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**
Razón de riesgo (Hazard ratio) (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	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0,156#

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

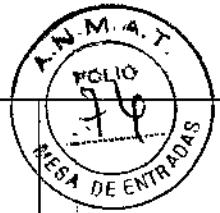


a las 12 semanas					
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)

Variables clínicas de RM ^b					
Nº 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)***
Razón 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)**
Razón de posibilidades (Odds)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA MESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 A-CONSERVADA

2243



ratio) (IC del 95 %)					
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)**
Razón media de lesiones (IC del 95 %)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

a Todos los análisis de las variables clínicas fueron por intención de tratar; b los análisis de RM utilizaron 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

La Agencia Europea de Medicamentos ha diferido la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecfidera en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver sección 3.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Tecfidera (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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIANCO
DIRECTORA GENERAL
APODERADA

224



Absorción

El T_{max} del monometil fumarato es de 2 a 2.5 horas. Como las cápsulas duras gastroresistentes 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 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 implicación 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 Tecfidera 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 esterasas, 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 ^{14}C -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 CO_2 la vía principal de eliminación.

Eliminación

La exhalación de CO_2 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.

BIOMEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



Farmacocinética en grupos especiales 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 esclerosis múltiple remitente-recurrente (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

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

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 3 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.

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 en los perros y monos, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, a dosis 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al 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 con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 6 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

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

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 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 3.2).

Poblaciones especiales

Pacientes mayores

En los estudios clínicos con Tecfidera la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tecfidera en niños y adolescentes de 10 a 18 años. No se dispone de datos. No existe una recomendación de uso específica para Tecfidera en niños menores de 10 años con esclerosis múltiple.

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).

5. FORMA DE ADMINISTRACION

Uso oral.

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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Z. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO

22/11/2018



Análisis de sangre/laboratorio

Tecfidera puede reducir los recuentos de linfocitos (ver sección 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 disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 3 meses). Se recomienda asimismo evaluar los hemogramas completos a los 3 meses de iniciado el tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia prolongada severa (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.

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.

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Tecfidera (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) y de la función hepática (por ejemplo ALT y AST) 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.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han producido casos de LMP con Tecfidera 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 Tecfidera. 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.

Suspender el tratamiento con Tecfidera y 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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



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.

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

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.

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).

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. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. En los ensayos para la EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con Tecfidera disminuyeron aproximadamente un 30 % con respecto al valor basal al año de tratamiento, para luego estabilizarse (ver sección 4.8). Los recuentos linfocitarios medios permanecieron en los límites normales. Se observaron casos de recuentos linfocitarios $<0,5 \times 10^9/l$ en <1 % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los pacientes tratados con Tecfidera. En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 9 % de los pacientes presentó recuentos linfocitarios $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y $<0,8 \times 10^9/l$ durante al menos 6 meses. El 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario $<0,5 \times 10^9/l$ durante al menos 6 meses. En estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció $<0,5 \times 10^9/l$ al continuar el tratamiento.

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).

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

7.1 FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA

2243



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 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 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 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 Tecfidera en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver sección 3.3).

7.2 INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

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.

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con Tecfidera no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con Tecfidera 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 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).

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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



En un estudio en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Tecfidera, durante 4 días de administración no alteró el perfil farmacocinético de Tecfidera 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 Tecfidera (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) en pacientes que toman Tecfidera (ver sección 8).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a Tecfidera 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 Tecfidera y por lo tanto 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 O USAR MAQUINAS

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

8. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA



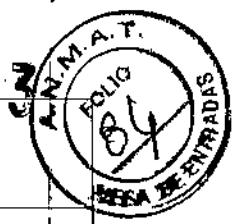
ensayos clínicos pivotaes de fase 3, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 529 pacientes tratados con Tecfidera durante un periodo de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año (ver sección 3.1). Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes 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. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresan 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	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente

224



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
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

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 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).

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 límite superior normal (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con Tecfidera, en relación con el placebo, se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa y

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

de aspartato-aminotransferasa ≥ 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 Tecfidera. No se produjo ningún aumento de las transaminasas ≥ 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 Tecfidera o con placebo.

Renales

La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Tecfidera (9 %) en comparación con el placebo (7 %) en los estudios controlados con placebo. La incidencia general de acontecimientos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con Tecfidera 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 pacientes tratados con Tecfidera (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 tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) aumenta en los pacientes tratados con Tecfidera, incluidos los pacientes con 2 casos consecutivos de proteinuria ($\geq 1+$).

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 Tecfidera, 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 recuento linfocitario $<0,5 \times 10^9/l$ en <1 % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los pacientes tratados con Tecfidera. Se observó un recuento linfocitario $<0,2 \times 10^9/l$ en un paciente tratado con Tecfidera y en ningún paciente tratado con placebo. 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 Tecfidera. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un recuento linfocitario $<0,8 \times 10^9/l$ o $<0,5 \times 10^9/l$. Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave (consultar sección 4.4). 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 Tecfidera (45 %) en comparación con placebo (10 %). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con Tecfidera 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 Tecfidera en relación con placebo (mediana de porcentaje de aumento 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 normales.

9. SOBREDOSIFICACION

2243



Se han notificado casos de sobredosis con Tecfidera. Los síntomas descritos en estos casos fueron consistentes con el perfil conocido de reacciones adversas de Tecfidera. No se conoce intervención terapéutica alguna que potencie la eliminación de Tecfidera, y tampoco 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 las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

❖ 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

❖ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Notificación sobre sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Nacional de farmacovigilancia al siguiente link:

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIEGG
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Presentación:

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes
Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes
dimetilfumarato (dimethyl fumarate)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Este medicamento se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tecfidera, para qué se utiliza y cómo funciona
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tecfidera
3. Cómo tomar Tecfidera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tecfidera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tecfidera, para qué se utiliza y cómo funciona:

Qué es Tecfidera

Tecfidera es un medicamento que contiene dimetilfumarato como principio activo.

Para qué se utiliza Tecfidera

Tecfidera se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente.

La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotes) de síntomas de afectación neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro pero suelen incluir: dificultades para andar, alteraciones del equilibrio y problemas visuales. Estos síntomas pueden desaparecer por completo cuando el brote llega a su fin, pero algunos problemas pueden permanecer.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

22/12/21



Cómo funciona Tecfidera

Tecfidera parece que actúa impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar el futuro avance de la EM.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tecfidera

No tome Tecfidera:

- si es alérgico al dimetilfumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento que se encuentran detallados al inicio de este prospecto.

Advertencias y precauciones

Tecfidera puede afectar el número de glóbulos blancos, los riñones e hígado. Antes de comenzar Tecfidera, su médico le hará un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. Su médico le hará análisis de sangre periódicamente durante el tratamiento.

Se han identificado casos de una infección oportunista llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al tratamiento con Tecfidera. La LMP puede presentar síntomas similares a la esclerosis múltiple y debe consultar a su médico inmediatamente si aparecen síntomas de una nueva alteración neurológica (ej: disfunción motora, síntomas cognitivos o psiquiátricos)

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tecfidera si tiene:

- enfermedad renal grave
- enfermedad hepática grave
- una enfermedad del estómago o del intestino
- una infección grave (por ejemplo neumonía)

Niños y adolescentes

Tecfidera no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Tecfidera en este grupo de pacientes se desconoce.

Toma de Tecfidera con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, en concreto:

- Medicamentos para tratar la psoriasis que contienen ésteres de ácido fumárico (fumaratos)
- Medicamentos que afectan al sistema inmune del organismo, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM, tales como fingolimod, natalizumab o mitoxantrona, o algunos tratamientos normalmente usados para el cáncer.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

2021



- Medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos (utilizados para tratar las infecciones), "diuréticos" (comprimidos que aumentan la eliminación de orina), ciertos tipos de analgésicos (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen litio.

-Las vacunas administradas mientras se sigue un tratamiento con Tecfidera puede reducir su efectividad. El uso de Tecfidera y la administración de determinados tipos de vacunas (vacunas atenuadas) podría causarle una infección y por lo tanto se deben evitar.

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 interaccionar 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. Via oral

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

Dosis habitual

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIERCO
DIRECTORA TÉCNICA
APGDSADA



240 mg dos veces al día. Vía oral

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, 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 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: son poco frecuentes y pueden afectar hasta a 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). Sin embargo, si tiene enrojecimiento de la cara o del cuerpo y presenta alguno de estos signos:

- hinchazón de cara, labios, boca o lengua
- silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento

→ Deje de tomar Tecfidera y llame al médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA



- enrojecimiento de la cara o del cuerpo, sensación de calor, calor, sensación de ardor o picor (rubefacción)
- diarrea (heces sueltas)
- náuseas o vómitos
- 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)
- 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 frecuentes, 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

Frecuencia conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

→ Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de 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.

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

22413



No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar Tecfidera en el embalaje 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

Composición de Tecfidera

El (los) principio(s) activo(s) es (son) dimetilfumarato.

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

Los demás componentes son

Núcleo de microtableta: Croscarmelosa sódica; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Talco; Sílice hidrofóbica coloidal.

Sello de recubrimiento: Copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato; Lauril sulfato de sodio; Trietilcitrate.

Recubrimiento entérico: Copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato; Polisorbato 80; Lauril sulfato de sodio; Trietilcitrate; Talco micronizado; Simeticona.

Cápsula de Gelatina, cuerpo: Gelatina; Dióxido de titanio (E171); tinta negra para impresión

Cápsula de Gelatina, cubierta: Gelatina; Dióxido de titanio (E171); Oxido de hierro amarillo (E172); Azul brillante FCF (E133); tinta negra para impresión

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

Los demás componentes son

Núcleo de microtableta: Croscarmelosa sódica; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Sílice hidrofóbica coloidal.

Sello de recubrimiento: Copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato; Lauril sulfato de sodio; Trietilcitrate.

Recubrimiento entérico: Copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato; Polisorbato 80; Lauril sulfato de sodio; Trietilcitrate; Talco micronizado; Simeticona.

Cápsula de Gelatina, cuerpo: Gelatina; Dióxido de titanio (E171); Oxido de hierro amarillo (E172); Azul brillante FCF (E133); tinta negra para impresión

Cápsula de Gelatina, cubierta: Gelatina; Dióxido de titanio (E171); Oxido de hierro amarillo (E172); Azul brillante FCF (E133); tinta negra para impresión

Aspecto del producto y contenido del envase

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes son verdes con la impresión 'BG-12 240 mg' comercializan en envases que contienen 56 cápsulas. "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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"

2243

PRESENTACIÓN:

120 mg : 14 cápsulas duras gastroresistentes

Estuche billetera conteniendo un blíster de aluminio PVC/PE/PVDC-PVC con 14 cápsulas duras gastrorresistentes

240 mg: 56 cápsulas duras gastrorresistentes

Estuche billetera conteniendo dos blíster de aluminio PVC/PE/PVDC-PVC con 28 cápsulas duras gastrorresistentes

CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº: 57742

Elaborado por:

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

Acondicionador 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, Denmark.

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 Nº 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.

44

5

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APOBIRADA