



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-43074239-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-43074239-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TECFIDERA / DIMETIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS GASTRO-RESISTENTES, DIMETIL FUMARATO 120 mg – 240 mg; aprobado por Certificado N° 57.742.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han 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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TECFIDERA / DIMETIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS GASTRO-RESISTENTES, DIMETIL FUMARATO 120 mg – 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-62469944-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-62470117-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.742 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente 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-2024-43074239-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.07.02 14:54:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.02 14:54:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TECFIDERA 120 mg®

TECFIDERA 240 mg®

DIMETILFUMARATO

Cápsulas duras gastro-resistentes

VENTA BAJO RECETA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dimetilfumarato 120mg Dimetilfumarato 240mg - Lista de excipientes:

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

1. ACCION TERAPEUTICA

Mecanismo de Acción

El mecanismo mediante el cual el dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce 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 y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)

3. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX07

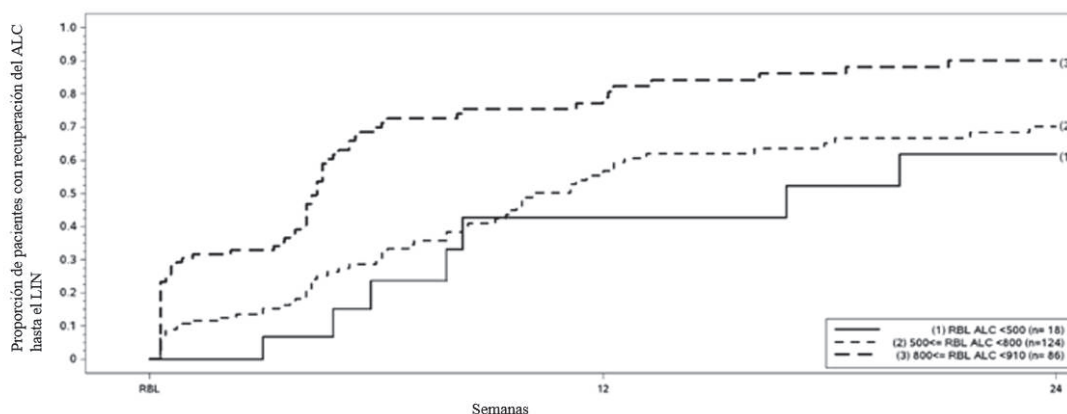
3.1 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato, el metabolito principal del dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación en baja de los perfiles de citoquinas proinflamatorias (TH1, TH17) y fomentó la producción antiinflamatoria (TH2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III en pacientes con EM (DEFINE, CONFIRM y ENDORSE), 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. En estos estudios, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN, $0,9 \times 10^9 / l$) fueron monitorizados hasta la recuperación de los recuentos de linfocitos al LIN.

La Figura 1 muestra la proporción de pacientes que se estima que alcanzan el LIN según el método de Kaplan-Meier sin linfopenia grave prolongada. La línea de base de la recuperación (LBR) se definió como el último recuento absoluto de linfocitos (ALC) durante el tratamiento antes de la interrupción del tratamiento. La proporción estimada de pacientes cuyos recuentos de linfocitos se recuperaron hasta el LIN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9 / l$) en la semana 12 y 24, que tenían linfopenia leve, moderada o grave en la LBR, se presentan en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 con intervalos de confianza puntuales del 95 %. El error estándar del estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia se calcula mediante la fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; proporción de pacientes con recuperación hasta el LIN de ≥ 910 células/mm³ ($0,9 \times 10^9$ / l) respecto de la línea de base de la recuperación (LBR)



Número de pacientes en riesgo

LBR: ALC < 500 células/mm ³	18	6	4
LBR: ALC ≥ 500 a < 800 células/mm ³	124	33	17
LBR: ALC ≥ 800 a < 910 células/mm ³	86	12	4

Nota: 500 células/mm³, 800 células/mm³, 910 células/mm³ corresponden a $0,5 \times 10^9$ /l, $0,8 \times 10^9$ /l y $0,9 \times 10^9$ /l, respectivamente

Tabla 1: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia leve en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

Número de pacientes con linfopenia leve ^a en riesgo	Valor basal N = 86	Semana 12 N = 12	Semana 24 N = 4
Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacientes con ALC < $0,9 \times 10^9$ /l y $\geq 0,8 \times 10^9$ /l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Tabla 2: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia moderada en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

Número de pacientes con linfopenia moderada ^a en riesgo	Valor basal N = 124	Semana 12 N = 33	Semana 24 N = 17
Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacientes con ALC < $0,8 \times 10^9$ /l y $\geq 0,5 \times 10^9$ /l células/mm³ en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Tabla 3: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia grave en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

Número de pacientes con linfopenia grave^a en riesgo	Valor basal N = 18	Semana 12 N = 6	Semana 24 N = 4
Proporción que alcanza el LIN (IC del 95 %)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacientes con ALC <0,5× 10⁹/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Eficacia clínica y Seguridad.

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (DEFINE con 1234 pacientes y CONFIRM, con 1417 pacientes) con pacientes EMRR. Los pacientes con formas progresivas de EM no fueron incluidos en estos estudios.

Se demostró la eficacia (ver tabla 4) y seguridad en los pacientes 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 CONFIRM contenía un comparador de referencia, acetato de glatirámico, enmascarado para el evaluador (es decir, el médico/investigador del estudio que evaluaba la respuesta al tratamiento del estudio estaba en condiciones de ciego).

En el estudio DEFINE, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años, duración de la enfermedad 7.0 años y puntuación en la escala de EDSS de 2.0. Además, un 16 % de los pacientes presentaba una puntuación en la escala de EDSS > 3.5; un 28 % tuvo ≥ 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 CONFIRM, 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 pacientes tratados con Tecfidera presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración en el estudio DEFINE, proporción de pacientes con recaídas a los 2 años, y en el criterio principal de valoración en el estudio CONFIRM, tasa anualizada de recaídas a los 2 años.

Tabla 4: Variables clínicas y de RM de los estudios DEFINE y CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Acetato de glatirámero
Variables clínicas^a					
Nro. de pacientes	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de recaídas	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Proporción de la tasa (IC del 95 %)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proporción con recaídas	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	0.271	0.164**	0.169	0.128 [#]	0,156 [#]
tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0.169	0.128 [#]	0.125	0.078 [#]	0.108 [#]
Tasa de riesgo (IC del 95 %)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
Variables clínicas de RM^b					
Nro. de pacientes	165	152	144	147	161

Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Tasa media de lesiones (IC del 95 %)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Número medio (mediana) de lesiones con Gd a los 2 años	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Índice de posibilidades (IC del 95 %)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Tasa media de lesiones (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 Análisis de RM utilizados en la cohorte de RM

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

En un estudio de extensión abierto no controlado de 8 años de duración (ENDORSE) se incluyeron 1736 pacientes con EMRR aptos para participar procedentes de los estudios pivotaes (DEFINE y CONFIRM). El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo de Tecfidera en 18 pacientes con EMRR. De los 1736 pacientes, aproximadamente la mitad (909, 52 %) fue tratada durante 6 años o más. 501 pacientes fueron tratados de forma continua con Tecfidera 240 mg dos veces al día en los 3 estudios y 249 pacientes, tratados previamente con placebo en los estudios DEFINE y CONFIRM, recibieron el tratamiento con 240 mg dos veces al día en el estudio ENDORSE. Los pacientes que recibieron el tratamiento dos veces al día de forma continua fueron tratados durante un máximo de 12 años.

Durante el estudio ENDORSE, más de la mitad de los pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera dos veces al día no presentaron recaídas. Para los pacientes tratados de forma continua dos veces al día en los 3 estudios, la tasa anualizada de brotes ajustada fue de 0,187 (IC del 95 %: 0,156, 0,224) en los

estudios DEFINE y CONFIRM, y de 0,141 (IC del 95 %: 0,119, 0,167) en el estudio ENDORSE. Para los pacientes tratados previamente con placebo, la tasa anualizada de brotes ajustada disminuyó de 0,330 (IC del 95 %: 0,266, 0,408) en los estudios DEFINE y CONFIRM a 0,149 (IC del 95 %: 0,116, 0,190) en el estudio ENDORSE.

En el estudio ENDORSE, la mayoría de los pacientes (> 75 %) no presentó una progresión de la discapacidad confirmada (medida como progresión de la discapacidad sostenida a los 6 meses). Los resultados agrupados de los tres estudios demostraron que los pacientes tratados con Tecfidera tuvieron tasas constantes y bajas de progresión de la discapacidad confirmada con un ligero aumento de las puntuaciones medias de la EDSS en todo el estudio ENDORSE. Las evaluaciones de RM (hasta el año 6, incluyendo 752 pacientes que habían sido incluidos previamente en la cohorte de RM de los estudios DEFINE y CONFIRM) mostraron que la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90 %) no tenía lesiones con realce Gd captantes de gadolinio (Gd+). A lo largo de los 6 años, el número medio anual ajustado de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 y nuevas en T1 permaneció bajo.

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad:

En los estudios DEFINE y CONFIRM, 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 seguridad y la eficacia de Tecfidera en EMRR pediátrica se evaluaron en un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y con control activo (interferón beta-1a) en pacientes con EMRR de 10 a menores de 18 años. Ciento cincuenta pacientes fueron aleatorizados a dimetilfumarato (240 mg dos veces al día por vía oral) o a interferón beta-1a (30 µg una vez por semana por vía intramuscular) durante 96 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes sin lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. La variable secundaria principal fue el número de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. Se presentan estadísticas descriptivas, ya que no se planeó previamente ninguna hipótesis confirmatoria para la variable primaria.

El porcentaje de pacientes en la población ITT (intención de tratar) sin lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM en la semana 96 en relación con el valor inicial fue del 12,8 % en el grupo

de dimetilfumarato frente al 2,8 % en el grupo de interferón beta-1a. La media del número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en la semana 96 en relación con el valor inicial, ajustado por el número inicial de lesiones en T2 y la edad (población ITT excluidos los pacientes sin mediciones de RM), fue de 12,4 en el grupo de dimetilfumarato y de 32,6 en el grupo de interferón beta-1a.

La probabilidad de recaída clínica fue del 34 % en el grupo de dimetilfumarato y del 48 % en el grupo de interferón beta-1a al final del periodo del estudio abierto de 96 semanas.

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 13 a menos de 18 años) que recibieron Tecfidera fue cualitativamente consistente con el observado previamente en los pacientes adultos (ver sección 8).

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

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

Absorción

El T_{max} del monometil fumarato es de 2 a 2,5 horas. Como las cápsulas duras gastro-resistentes de Tecfidera contienen 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 según el área bajo la curva (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 implicancia de seguridad.

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

Distribución

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

Biotransformación

En seres humanos, el dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1 % de la dosis como dimetilfumarato sin modificaciones en la orina. Inicialmente se metaboliza por las 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 tricarboxílico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ¹⁴C-dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano. Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometilfumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

Eliminación

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

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

Linealidad

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

Farmacocinética en grupo especial de pacientes

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

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

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.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día se evaluó en un pequeño estudio no controlado y abierto realizado en pacientes con EMRR de 13 a 17 años (n = 21). La farmacocinética de Tecfidera en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (C_{max}: 2,00 ±1,29 mg/l; AUC 0-12h: 3,62 ±1,16 h.mg/l, que equivale a una AUC diaria general de 7,24 h.mg/l)

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.

Genotoxicidad

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 ratas.

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 y adenoma testicular de células de Leydig aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 2 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

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

Toxicología

Se realizaron estudios preclínicos en roedores, conejos y monos con una suspensión de dimetilfumarato (dimetilfumarato en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8 %) administrada por sonda nasogástrica. El estudio de toxicidad crónica 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). En perros que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el AUC. En monos que recibieron dosis orales diarias de dimetilfumarato durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en la AUC. Fibrosis Intersticial y atrofia cortical se observó en 6 veces la dosis recomendada basada en la AUC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

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

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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.

Toxicidad en animales jóvenes

Dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes con administración oral diaria de dimetilfumarato desde el día posnatal (DPN) 28 hasta el DPN 90 a 93 (equivalente a aproximadamente la edad de 3 años o más en humanos) revelaron toxicidades de órganos diana similares en el riñón y el pre-estómago, tal como se observó en animales adultos. En el primer estudio, dimetilfumarato no afectó al desarrollo, al comportamiento neurológico ni a la fertilidad de los machos o las hembras hasta la dosis más alta de 140 mg/kg/día (aproximadamente 4,6 veces la dosis recomendada en humanos, según datos limitados del AUC en pacientes pediátricos). Asimismo, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores y accesorios de los machos hasta la dosis más alta de dimetilfumarato de 375 mg/kg/día en el segundo estudio en ratas macho jóvenes (unas 15 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada). Sin embargo, se observó una disminución del contenido y de la densidad mineral ósea en el fémur y en las vértebras lumbares en ratas macho jóvenes. También se observaron cambios en la densitometría ósea en ratas jóvenes tras la administración oral de diroximel fumarato, otro éster fumárico que se metaboliza para formar el mismo metabolito activo, monometilfumarato, in vivo. El NOAEL para los cambios en la densitometría en ratas jóvenes es aproximadamente 1,5 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada. Es posible que los efectos óseos estén relacionados con un menor peso corporal, pero no puede descartarse la implicación de un efecto directo. Los hallazgos óseos son de relevancia limitada para los pacientes adultos. Se desconoce la relevancia para los pacientes pediátricos.

4. POSOLOGIA

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

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

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

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

Tecfidera se debe tomar con alimentos (ver sección 3.2). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de Tecfidera con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver secciones 7, 7.2 y 8).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Tecfidera en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis (ver sección 3.2). No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave (ver sección 7).

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos de 13 años y mayores.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 8 y 3.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tecfidera en niños menores de 10 años. No hay datos disponibles.

5. FORMA DE ADMINISTRACION

Uso oral.

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

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

7. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO

Análisis de sangre/laboratorio

Función renal

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos de pacientes tratados con dimetilfumarato (ver sección 8). Se desconocen las implicancias clínicas de

estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Función hepática

El tratamiento con dimetilfumarato puede provocar lesiones hepáticas inducidas por fármacos, que incluyen aumento de enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y elevación de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser de unos días, al cabo de varias semanas o incluso más tarde. La resolución de estos eventos adversos se ha observado después de que el tratamiento se interrumpió. Se recomienda la evaluación de las aminotransferasas séricas (por ejemplo, alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles de bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento según se indique clínicamente.

Linfocitos

Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia (ver sección 8). Antes de iniciar el tratamiento con Tecfidera, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos.

Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento. No se ha estudiado al dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. El tratamiento no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos $<0,5 \times 10^9/l$).

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 el tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $<0,5 \times 10^9/l$) que persistan durante más de 6 meses.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $<0,8 \times 10^9/l$ durante más de seis meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Tecfidera.
- En los pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior normal (LIN), definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda realizar un control regular de los recuentos absolutos de linfocitos.
- Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo individual de desarrollar LMP (ver apartado de LMP a continuación).

Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales (ver sección 3.1). 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.

Resonancia Magnética (RM)

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

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con Tecfidera (ver sección 8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Tecfidera; 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 Tecfidera. 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 sección 8), 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 estos síntomas son típicos de la esclerosis múltiple (EM) o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con Tecfidera y es necesario 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 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. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

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 (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 Tecfidera se debe suspender permanentemente.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

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

Se han notificado 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 Tecfidera se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Tecfidera, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM.

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

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

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Tecfidera experimentaron síntomas de enrojecimiento graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estas reacciones adversas 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 secciones 7, 7.2 y 8).

Reacciones anafilácticas

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

Infecciones

En estudios de fase 3, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con Tecfidera frente a un 58 % con placebo) y de las infecciones graves (2 % con Tecfidera frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de Tecfidera (ver sección 3.1), si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Tecfidera y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en Tratamiento con Tecfidera para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar tratamiento con Tecfidera hasta que la infección o infecciones remitan.

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$. (ver sección 8). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP (consultar la subsección anterior sobre la LMP para más información).

Infecciones por herpes zóster

Se han notificado casos de herpes zóster con Tecfidera (ver sección 8). 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. Estas reacciones adversas pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes 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 debe considerar interrumpir temporalmente el tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto (ver sección 8).

Inicio de tratamiento

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

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi con 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 azúcar en sangre), 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.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio"

7.1 FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA

Embarazo:

Se dispone de una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1000 embarazos) basado en un registro de embarazos y los informes espontáneos poscomercialización. En el registro de exposición a Tecfidera durante el embarazo se documentaron 289 embarazos, recopilados prospectivamente en pacientes con esclerosis múltiple expuestas al dimetilfumarato. La mediana de la duración de la exposición al dimetilfumarato fue de 4,6 semanas de gestación, con exposición limitada después de la sexta semana de gestación (44 embarazos). La exposición al dimetilfumarato durante los primeros meses del embarazo indica que no se han observado malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal, en comparación con la población general. Se desconoce el riesgo de una exposición más prolongada al dimetilfumarato o de la exposición en los últimos meses del embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 3.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tecfidera durante el embarazo. 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 dimetilfumarato 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 Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o con corticoesteroides

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.

Vacunas

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

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con Tecfidera. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Tecfidera a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Otros derivados del ácido fumárico

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

tricarboxílico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones 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).

Efectos de otras sustancias en el 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 glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético del dimetilfumarato.

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

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINE o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria, ver sección 8) en pacientes que toman Tecfidera (ver sección 7).

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

Efectos del dimetilfumarato en otras sustancias

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

7.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINAS

La influencia de Tecfidera sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

8. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son rubefacción (35%) y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea [14 %], náuseas [12 %], dolor abdominal [10 %], dolor en la parte superior del abdomen [10 %]). 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 son rubefacción (3 %) y acontecimientos gastrointestinales (4 %).

En los estudios clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron Tecfidera durante periodos de hasta 12 años con una exposición total equivalente a 11318 persona-año. Un total de 1169 pacientes recibieron al menos 5 años de tratamiento con Tecfidera, y 426 pacientes recibieron al menos 10 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 que surgen de los estudios clínicos, los estudios de seguridad post-autorización y las notificaciones espontáneas se presentan en la siguiente tabla.

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
	Herpes zóster	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente

	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia	Frecuencia no conocida
	Disnea	Frecuencia no conocida
	Hipoxia	Frecuencia no conocida
	Hipotensión	Frecuencia no conocida
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinorrea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastorno hepatobiliar	Aumento de aminotransferasa aspartato	Frecuente
	Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuencia
	Daño hepático inducido por el medicamento	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Investigaciones	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

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 secciones 4, 5, 7 y 7.2)

Reacciones adversas 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. Las reacciones adversas 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 las reacciones adversas gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Tecfidera (ver sección 4 y 5).

Función Hepática

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

Se reportó aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por la droga (elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces el LSN con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total

>2 veces el LSN), luego de la administración de Tecfidera, lo cual se resolvió luego de discontinuar el tratamiento.

Linfopenia

En los estudios placebo-controlados, la mayoría de los pacientes (>98%) presentó recuentos linfocitarios normales antes de iniciar el tratamiento. Luego de iniciado el tratamiento con Tecfidera, el recuento medio de linfocitos disminuyó durante el primer año, con una subsecuente estabilidad. En promedio, el recuento de linfocitos disminuyó aproximadamente en un 30% desde el valor de inicio. Los recuentos de linfocito medio y medianos continuaron dentro de los límites normales. Se observaron recuentos de linfocitos $<0,5 \times 10^9/l$ en <1% de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con Tecfidera. Se observó un recuento de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ en 1 paciente tratado con Tecfidera y en ningún paciente tratado con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41% de los pacientes tratados con Tecfidera tuvo linfopenia (definida en estos estudios como $<0,91 \times 10^9/l$). Se observó linfopenia leve (recuentos $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $<0,91 \times 10^9/l$) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $<0,8 \times 10^9/l$) persistente durante, al menos, seis meses en el 11% de los pacientes; y linfopenia grave (recuentos $<0,5 \times 10^9/l$) persistente durante, al menos, seis 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 Tecfidera (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 recuentos $<0,2 \times 10^9/l$ y un 25 % de pacientes con recuentos $<0,1 \times 10^9/l$. En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Tecfidera con recuentos de linfocitos por debajo del LIN fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN (ver sección 3.1).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Con la administración de Tecfidera se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de LMP (ver sección 7). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, 1 paciente que recibía Tecfidera desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $<0,5 \times 10^9/l$ por 3,5 años), con un desenlace mortal. Durante la experiencia poscomercialización, también se produjeron casos de LMP en presencia de linfopenia leve a moderada ($>0,5 \times 10^9/l$ a $<LIN$, definido por el rango de referencia del laboratorio local).

En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a $<0,1 \times 10^9/l$, mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de $<0,05$ a $0,5 \times 10^9/l$) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ($<0,5 \times 10^9/l$ a $<LIN$). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+.

La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Tecfidera. Sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes >50 años.

Infecciones por herpes zóster

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con Tecfidera. En el estudio de extensión a largo plazo, en el cual 1736 pacientes de EM fueron tratados, aproximadamente un 5% presentó uno o más episodios de herpes zóster, de los cuales el 42% fueron leves, el 55% fueron moderados y el 3% fueron graves. El tiempo transcurrido desde la primera dosis de Tecfidera hasta la aparición osciló entre aproximadamente 3 meses y 10 años. Cuatro pacientes presentaron acontecimientos graves, que remitieron en todos los casos. La mayoría de los sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos (ALC) en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$) o grave ($< 0,5 \times 10^9/l$ a $0,2 \times 10^9/l$) (ver sección 7).

Anormalidades de Laboratorio

En los estudios placebo controlados, las mediciones de cetonas en orina (1 + o mayor) fueron más altas en los pacientes tratados con Tecfidera (45%) comparado 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 (disminución de porcentaje medio desde el inicio a los 2 años de 25% versus 15%, respectivamente) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentaron en los pacientes tratados con Tecfidera en relación con placebo (aumento de porcentaje medio desde el inicio a los 2 años de 29% versus 15%, respectivamente). Los valores medios para ambos parámetros se mantienen dentro del rango normal.

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

Pacientes pediátricos

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración, se trató a pacientes pediátricos con EMRR (n=7 de 10 a menos de 13 años de edad y n=71 de 13 a menos de 18 años de edad) con 120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento. El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las

diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta. Los trastornos gastrointestinales, así como los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y los acontecimientos adversos de cefalea y dismenorrea se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en la población pediátrica que en la población adulta. Estos acontecimientos adversos se notificaron en los siguientes porcentajes en pacientes pediátricos:

- Se notificó cefalea en un 28 % de los pacientes tratados con Tecfidera frente a un 36 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.
- Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74 % de los pacientes tratados con Tecfidera frente a un 31 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor abdominal y los vómitos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con Tecfidera.
- Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32 % de los pacientes tratados con Tecfidera frente a un 11 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor orofaríngeo y la tos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con Tecfidera.
- Se notificó dismenorrea en un 17 % de los pacientes tratados con Tecfidera frente a un 7 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; n = 22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; n = 20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

9. SOBREDOSIS

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

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

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

Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247

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

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

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

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

❖ Opcionalmente, otro centro toxicológico

Reporte de sospecha de reacciones adversas

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

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

PRESENTACIÓN

120 mg cápsulas duras gastroresistentes

14 cápsulas duras gastroresistentes en envases blíster de PVC/PE/PVDC-PVC aluminio.

240 mg cápsulas duras gastroresistentes

56 cápsulas duras gastroresistentes en envases blíster de PVC/PE/PVDC-PVC aluminio.

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 N°: 57.742

Elaborado por:

Corden Pharma Fribourg S.A., 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

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 N° 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

Fecha de última modificación:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-43074239- BIOGEN - Prospectos - Certificado N57.742.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 12:30:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 12:30:16 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Contenido del estuche:

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

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

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

Contenido del Prospecto

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

1. Qué es Tecfidera y para que se utiliza

Qué es Tecfidera

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

Para que se utiliza Tecfidera

Tecfidera se utiliza para tratar la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EM) en pacientes de 13 años de edad y mayores.

La EM es un trastorno a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye al cerebro y a la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por ataques repetidos (recurrencias) de síntomas del sistema nervioso. Los síntomas varían de paciente a paciente, pero por lo general incluye: dificultades para caminar, sensación de falta de equilibrio y problemas visuales (por ejemplo,

visión borrosa o doble). Estos síntomas pueden desaparecer completamente cuando la recurrencia termina, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Tecfidera

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

2. Lo que necesita saber antes de usar Tecfidera

No tome Tecfidera:

- si es alérgico al dimetilfumarato** o cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento (ver sección 6).
- 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

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

Hable con su médico antes de tomar Tecfidera si tiene:

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

Puede producirse la infección por herpes zóster (culebrilla) durante el tratamiento con Tecfidera. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. **Debe informar inmediatamente a su médico** si sospecha que tiene alguno de los síntomas de la culebrilla.

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

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave llamado síndrome de Fanconi con 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, se rompe un hueso 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

No dé este medicamento a niños menores de 10 años porque no hay datos disponibles en este grupo de edad.

Tomar Tecfidera con otros medicamentos

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

- medicamentos que contienen **ésteres de ácido fumárico** (fumaratos) usados para tratar la psoriasis
- **medicamentos que puedan afectar el sistema inmunitario del organismo**, incluida **la quimioterapia, los inmunosupresores u otros medicamentos utilizados para tratar la EM;**
- **medicamentos que afectan los riñones** incluyendo algunos **antibióticos** (usados para tratar infecciones), "**diuréticos**" (comprimidos para aumentar la eliminación de orina), **ciertos analgésicos** (tales como ibuprofeno y otros medicamentos antiinflamatorios y de venta libre similares) y medicamentos que contienen **litio;**
- el uso de Tecfidera y la administración de determinados tipos de vacunas (vacunas atenuadas) podría causarle una infección y, por lo tanto, se debe evitar. Su médico le indicará si le deben administrar otros tipos de vacunas (vacunas inactivadas)

Tecfidera con alcohol

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

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

La información sobre los efectos de este medicamento en el feto si se utiliza durante el embarazo es limitada. No utilice Tecfidera durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico y que este medicamento sea claramente necesario en su caso.

Lactancia

Se desconoce si el principio activo de Tecfidera pasa a la leche materna. Su médico le informará 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

No se espera que Tecfidera afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tecfidera contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Tecfidera

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

Dosis de inicio

120 mg dos veces al día.

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

Dosis habitual

240 mg dos veces al día.

Tecfidera se toma por 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,

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

Tecfidera podría disminuir su recuento de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre). Un recuento de glóbulos blancos bajo puede aumentar el riesgo de infección, incluida la infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede causar la muerte o producir una discapacidad grave. 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 una recurrencia 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, o dificultad para hablar y comunicarse que podrían persistir por más de varios días. 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 Tecfidera. Además, infórmele a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento. Es posible que surjan síntomas de los cuales no se percate por su cuenta.

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

Reacciones alérgicas graves

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

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy frecuente. Sin embargo, si el enrojecimiento viene acompañado de erupción cutánea de color rojo o sarpullido y presenta alguno de estos síntomas:

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

Esto podría constituir una reacción alérgica grave (anafiláctica)

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

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

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

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

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

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

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

-reducción de plaquetas sanguíneas

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

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

- 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.

- secreción nasal (rinorrea)

Niños (13 años de edad y mayores) y adolescentes

Los efectos adversos descritos anteriormente también se aplican a niños y adolescentes.

Algunos efectos adversos se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos, p. ej., dolor de cabeza, dolor de estómago o retortijones, vómitos, dolor de garganta, tos y menstruaciones dolorosas.

Comunicación de eventos adversos

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

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

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

5. Cómo conservar Tecfidera

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja después de “VTO”. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el estuche original para protegerlo de la luz.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Tecfidera

El principio activo es dimetilfumarato.

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

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

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

Aspecto de Tecfidera y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nro.: 57742

Elaborado por:

Corden Pharma Fribourg S.A., Rte de Moncor 10 CH-1752 Villars-sur-Glane 1- Suiza

Acondicionamiento primario y secundario:

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

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 Castaños Nro. 3222 – (C1407IHS) CABA

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

Línea de contacto: 0800 122 0304

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Fecha de última modificación:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-43074239- BIOGEN - inf pacientes - Certificado N57.742

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 12:30:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.13 12:30:26 -03:00