



**TECFIDERA<sup>®</sup> cápsulas con comprimidos con recubrimiento entérico 120 mg**

**TECFIDERA<sup>®</sup> cápsulas con comprimidos con recubrimiento entérico 240 mg**

**DIMETILFUMARATO**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera cápsulas con comprimidos con recubrimiento entérico 120 mg  
Tecfidera cápsulas con comprimidos con recubrimiento entérico 240 mg

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula con comprimidos con recubrimiento entérico.

Tecfidera 120 mg:  
Cápsula con comprimidos con recubrimiento entérico, verdes y blancas, tamaño 0, con la impresión 'BG-12 120 mg'.

Tecfidera 240 mg:  
Cápsulas con comprimidos con recubrimiento entérico, verdes, de tamaño 0, con la impresión 'BG-12 240 mg'.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tecfidera está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis se debe

incrementar a la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Si un paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada únicamente 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 5.2). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de Tecfidera con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

#### *Poblaciones Especiales*

##### *Personas de edad avanzada*

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 5.2). 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.

##### *Insuficiencia hepática y renal*

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 5.2). No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave (ver sección 4.4).

##### *Población pediátrica*

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos de 13 años y mayores. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecfidera en niños menores de 10 años.

##### Forma de administración

Vía oral.

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

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato (ver sección 4.8). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar una evaluación de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetilfumarato puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas ( $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total ( $\geq 2$  veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser instantáneo, al cabo de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Los pacientes tratados con Tecfidera pueden desarrollar linfopenia (ver sección 4.8). 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 con Tecfidera. No se ha estudiado dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Tecfidera 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 leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender el tratamiento con Tecfidera en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) que persistan durante más de 6 meses debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP.

- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos de  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  a  $< 0,8 \times 10^9/L$  durante más de 6 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 de la normalidad (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 5.1). 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.

#### Imagen por 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 considerados 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 4.8). 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 dimetil fumarato 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 4.8), 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 esos 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 terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

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

Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con 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 Tecfidera y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).

#### 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 4.2).

#### 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.

#### Rubefacción

En los ensayos clínicos un 34 % de los pacientes tratados con Tecfidera experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada. Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté 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 4.5). 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 dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos eventos 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 rubefacción graves (ver secciones 4.2, 4.5 y 4.8).

#### Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de Tecfidera durante la experiencia postcomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el dimetilfumarato. 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 4.8).

### Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con Tecfidera frente a un 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con Tecfidera frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de Tecfidera (ver sección 5.1), 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 síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el 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 4.8). 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 (ver sección 4.4, subsección sobre la LMP).

### Infecciones por herpes zóster

Se han producido casos de herpes zóster con Tecfidera. La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos acontecimientos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Tecfidera en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se considerará la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto (ver sección 4.8).

### Inicio del tratamiento

El tratamiento con Tecfidera se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.2).

### Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para 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.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es cualitativamente similar al de los adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones también son aplicables a los pacientes pediátricos. Para las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad, ver sección 4.8.

No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Tecfidera en la población pediátrica.

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

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

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas 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 esclerosis múltiple remitente-recurrente, los pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera dos veces al día durante un mínimo de 6 meses (n = 38) o con interferón no pegilado durante un mínimo de 3 meses (n = 33) presentaron una respuesta inmunitaria comparable (definida como un aumento  $\geq 2$  veces desde el título prevacunación hasta el título postvacunación) 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  $\geq 4$  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.

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 glatiramero, 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 esté mediada por las prostaglandinas. En dos estudios en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Tecfidera, durante 4 días y 4 semanas, respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de Tecfidera. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Tecfidera en pacientes con EM remitente-recurrente. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico (ver secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria ver sección 4.8) en pacientes que toman Tecfidera (ver sección 4.4 Análisis de sangre/laboratorio).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar Tecfidera, se debe evitar durante la primera hora el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas (con un volumen de alcohol superior al 30 %), ya que el alcohol puede dar lugar a un 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 de interacción *in vivo*, la coadministración de Tecfidera con anticonceptivos orales combinados (norgestimato y etinilestradiol) no provocó ningún cambio relevante en la exposición a los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos, sin embargo, no se espera un efecto de Tecfidera sobre su exposición.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dimetilfumarato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Tecfidera durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.5). 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 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 5.3).

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

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con dimetilfumarato 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 2513 pacientes recibieron Tecfidera con un seguimiento durante periodos de hasta 12 años y una exposición total equivalente a 11318 persona-año. Un total de 1169 pacientes recibieron más de 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 por órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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)

<b>Clasificación por órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
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
Trastornos hepatobiliares	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	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
Exploraciones complementarias	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 4.2, 4.4 y 4.5).

#### *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 severidad 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 4.2).

### *Función hepática*

Según los datos de 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 de normalidad (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 de aspartato-aminotransferasa  $\geq 3$  veces el LSN, respectivamente, en el 5 % y 2 % de los pacientes tratados con placebo y en el 6 % y 2 % de los pacientes tratados con Tecfidera. 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. En los estudios controlados con placebo, no se observó ningún aumento de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN.

En la experiencia postcomercialización, se han comunicado casos de aumento de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por el medicamento (aumentos de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN simultáneamente con aumentos de bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN) tras la administración de Tecfidera, que remitieron al suspender el tratamiento.

### *Linfopenia*

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.

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 de  $\geq 0,8 \times 10^9/L$  a  $< 0,91 \times 10^9/L$ ) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos de  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  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 de  $< 0,2 \times 10^9/L$  y un 25 % de pacientes con recuentos de  $< 0,1 \times 10^9/L$ . En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Tecfidera con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN (ver sección 5.1).

#### *Infecciones, incluidas LMP e infecciones oportunistas*

Con la administración de Tecfidera se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, un 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.

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con el uso de Tecfidera. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el cual 1736 pacientes de EM son tratados con Tecfidera, aproximadamente un 5% presentó uno o más episodios de herpes zóster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de 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 postcomercialización, la mayoría de 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 postcomercialización. 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 4.4).

### *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 de la normalidad.

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

### Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 10 a menos de 18 años de edad (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población del estudio, n = 78), 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 siguientes acontecimientos adversos se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 10$  %) en la población pediátrica que en la población adulta:

- 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; población de seguridad, n = 22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n = 20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecfidera en niños menores de 10 años.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública.

#### **4.9 Sobredosis**

Se han reportado casos de sobredosis con Tecfidera. Los síntomas descritos en estos casos fueron consistentes con el perfil de reacciones adversas conocido de Tecfidera. No existen intervenciones terapéuticas conocidas para mejorar la eliminación de Tecfidera ni existe un antídoto conocido. En caso de sobredosis, se recomienda que se inicie el tratamiento de apoyo sintomático según se indique clínicamente.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### 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 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El dimetilfumarato ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

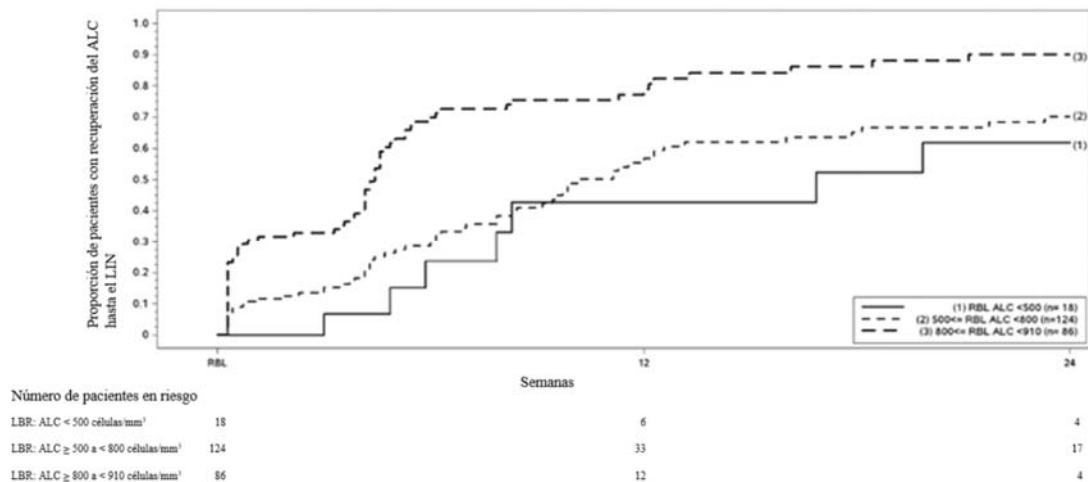
### Efectos farmacodinámicos

#### *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 citocinas 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 a la baja de los perfiles de citocinas proinflamatorias ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ) y fomentó la producción antiinflamatoria ( $T_H2$ ). 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 Tecfidera con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN,  $910 \text{ células/mm}^3$ ) 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 de Tecfidera. 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  $\geq 910 \text{ células/mm}^3$  respecto de la línea de base de la recuperación (LBR)**



**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 <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> Pacientes con ALC < 910 y ≥ 800 células/mm<sup>3</sup> 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 <sup>a</sup> 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)

<sup>a</sup> Pacientes con ALC < 800 y ≥ 500 células/mm<sup>3</sup> 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**

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

<sup>a</sup> Pacientes con ALC <500 células/mm<sup>3</sup> 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 con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los pacientes con formas progresivas de EM no fueron incluidos en estos estudios.

Se demostró la eficacia (ver tabla más adelante) 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 glatiramero, 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 EDSS de 2,0. Además, un 16 % de los pacientes presentaba una puntuación EDSS > 3,5; un 28 % tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 42 % había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM, un 36 % de los pacientes 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 EDSS de 2,5. Además, un 17 % de los pacientes presentaba una puntuación EDSS > 3,5; un 32 % tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 30% había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM un 45% de los pacientes 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 la variable primaria de valoración en el estudio DEFINE, proporción de pacientes con recaídas a los 2 años, y en la variable primaria de valoración en el estudio CONFIRM, tasa anualizada de brotes a los 2 años.

La tasa anualizada de brotes para el acetato de glatirámero fue de 0,286 frente a la del placebo que fue de 0,401 en el estudio CONFIRM, 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
<b>VARIABLES CLÍNICAS<sup>a</sup></b>					
N.º de pacientes	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de brotes	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 a las 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
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 <sup>#</sup>	0,125	0,078 <sup>#</sup>	0,108 <sup>#</sup>
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)
<b>VARIABLES CLÍNICAS DE RM<sup>b</sup></b>					
N.º de pacientes	165	152	144	147	161

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Placebo	Tecfidera 240 mg dos veces al día	Acetato de glatirámico
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 ratio) (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)**
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)

<sup>a</sup>Todos los análisis de las variables clínicas fueron por intención de tratar; <sup>b</sup>los análisis de RM utilizaron la cohorte de RM

\*valor  $p < 0,05$ ; \*\*valor  $p < 0,01$ ; \*\*\*valor  $p < 0,0001$ ; #no estadísticamente 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 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 los brotes 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 brotes 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 brote 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 brotes 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 dimetilfumato (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 4.8).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterases 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 pacientes con esclerosis múltiple y en voluntarios sanos.

### Absorción

El  $T_{máx}$  del monometil fumarato es de 2 a 2,5 horas. Como Tecfidera cápsulas duras gastroresistentes 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 ( $C_{máx}$ ) 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 pacientes con esclerosis múltiple. En general, la  $C_{máx}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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 4.2).

### 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 alterar 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. Se produce un metabolismo adicional 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 semivida 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 fármaco original 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 grupos de pacientes especiales

En base a los resultados del análisis de varianza (ANOVA), el peso corporal es la covariable principal de exposición (por  $C_{\text{máx}}$  y AUC) en los pacientes con EMRR, pero no afectó a las variables 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*

El perfil farmacocinético de dimetilfumarato 240 mg 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 ( $C_{\text{máx}}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/L;  $AUC_{0-12h}$ :  $3,62 \pm 1,16$  h.mg/L, que equivale a una AUC diaria general de 7,24 h.mg/L).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

Las reacciones adversas descritas en las secciones de Toxicología y de toxicidad para la reproducción 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 y carcinoma de células escamosas en el estómago no glandular (anteestómago) aumentó con una exposición equivalente a la dosis recomendada en humanos en ratones y con una exposición inferior a la dosis recomendada en humanos en ratas (en base al AUC). El anteestómago de los roedores no tiene un equivalente en los 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). 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 el AUC. Se observó fibrosis intersticial y atrofia cortical a dosis 6 veces la dosis recomendada basada en el 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 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 anteestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epitelial escamosa e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma de células escamosas en los estudios

de 3 meses o más de duración. El antestómago 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 embriofetal 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 en las crías de la generación 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 las crías F1. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

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 fumarato de diroximel, otro éster fumárico que se metaboliza para formar el mismo metabolito activo, fumarato de monometilo, *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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cada cápsula con comprimidos con recubrimiento entérico contiene:

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Talco  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Citrato de trietilo  
Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1)  
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30 %  
Simeticona  
Laurilsulfato de sodio  
Polisorbato 80

Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Azul brillante FCF (E133)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Impresión de la cápsula (tinta negra)

Goma laca  
Hidróxido de potasio  
Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.  
Conservar los blísteres en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tecfidera 120 mg: 14 cápsulas en envases blíster de PVC/PE/PVDC-PVC aluminio.

Tecfidera 240 mg: 56 cápsulas en envases blíster de PVC/PE/PVDC-PVC aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. Titular e Importador del Registro**

Biogen Chile S.p.A.  
Miraflores N°222, Piso 28, Santiago, Chile.

**8. Fabricante**

Vifor S.A. (granel)  
Rte de Moncor 10, CH-1752 Villars-sur-Glane 1, Suiza

Janssen Cilag S.p.A. (terminado)  
Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italia