

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes  
Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes

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

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 120 mg de dimetilfumarato.

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 240 mg de dimetilfumarato.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura gastroresistente

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes

Cápsulas duras gastroresistentes verdes y blancas, de tamaño 0, con la impresión 'BG-12 120 mg' que contienen microcomprimidos.

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes

Cápsulas duras gastroresistentes verdes, de tamaño 0, con la impresión 'BG-12 240 mg' que contienen microcomprimidos.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tecfidera está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (ver sección 5.1 para obtener información importante sobre las poblaciones en las que se ha establecido la eficacia).

### **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 las personas 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*

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

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. No existe una recomendación de uso específica para Tecfidera en niños menores de 10 años para la indicación de esclerosis múltiple remitente-recurrente.

#### 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 el recubrimiento entérico 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.

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

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

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

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

#### Resonancia Magnética (RM)

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

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

### Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Tecfidera al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Tecfidera. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con dimetilfumarato. 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).

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

### Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de Tecfidera en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave, y por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

### 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 acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de 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 poscomercialización. 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 los 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.

## **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 corticosteroides 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 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  $\geq 4$  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 glicoproteína 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 recubrimiento entérico, 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 *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.

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

#### Embarazo

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

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Tecfidera que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente tabla. Estos datos proceden de

2 ensayos clínicos pivotaes de fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con Tecfidera durante un periodo de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año (ver sección 5.1). Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de Tecfidera dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se 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 de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Reacción adversa</b>                                     | <b>Frecuencia</b>      |
|---|---|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Gastroenteritis   | Frecuente              |
|   | Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) <sup>1</sup> | Frecuencia no conocida |
|   | Herpes zóster <sup>1</sup>                                  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Linfopenia  | Frecuente              |
|   | Leucopenia  | Frecuente              |
|   | Trombocitopenia   | Poco frecuente         |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Hipersensibilidad   | Poco frecuente         |
|   | Anafilaxia <sup>1</sup>                                     | Frecuencia no conocida |
|   | Disnea <sup>1</sup>   | Frecuencia no conocida |
|   | Hipoxia <sup>1</sup>  | Frecuencia no conocida |
|   | Hipotensión <sup>1</sup>                                    | Frecuencia no conocida |
|   | Angioedema <sup>1</sup>                                     | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Sensación de quemazón                                       | Frecuente              |
| Trastornos vasculares   | Rubefacción   | Muy frecuente          |
|   | Sofocos   | Frecuente              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Diarrea   | Muy frecuente          |
|   | Náuseas   | Muy frecuente          |
|   | Dolor en la parte superior del abdomen                      | Muy frecuente          |
|   | Dolor abdominal   | Muy frecuente          |
|   | Vómitos   | Frecuente              |
|   | Dispepsia   | Frecuente              |
|   | Gastritis   | Frecuente              |
|   | Trastorno gastrointestinal                                  | Frecuente              |
| Trastornos hepatobiliares   | Aumento de aspartato-aminotransferasa                       | Frecuente              |
|   | Aumento de alanina-aminotransferasa                         | Frecuente              |
|   | Daño hepático inducido por el medicamento <sup>1</sup>      | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito   | Frecuente              |
|   | Exantema  | Frecuente              |
|   | Eritema   | Frecuente              |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Proteinuria   | Frecuente              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de calor  | Frecuente              |
| Exploraciones complementarias                                     | Cetonas detectadas en orina                                 | Muy frecuente          |
|   | Albúmina presente en orina                                  | Frecuente              |
|   | Disminución del número de leucocitos                        | Frecuente              |

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

#### 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 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 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 poscomercialización, 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.

### *Infecciones*

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. La linfopenia de grado 2 y 3 prevaleció en sujetos con linfopenia simultánea. Durante la experiencia poscomercialización, 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 ALC en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia de grado 2 ( $<0,8 \times 10^9/l$  a  $0,5 \times 10^9/l$ ) o de grado 3 ( $<0,5 \times 10^9/l$  a  $0,2 \times 10^9/l$ ) (ver sección 4.4).

## *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 los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 9 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  y  $<0,8 \times 10^9/l$  durante al menos seis meses; el 2 % de los pacientes presentó un recuento linfocitario  $<0,5 \times 10^9/l$  durante al menos seis meses y, en este grupo, la mayoría de los recuentos linfocitarios permanecieron  $<0,5 \times 10^9/l$  con el tratamiento continuado.

Se han producido casos de LMP en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave (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

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

## Notificación de sospechas 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

clínicamente indicado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, 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<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) y fomentó la producción antiinflamatoria (T<sub>H</sub>2). El dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III en pacientes con EM, tras el tratamiento con Tecfidera, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (el estudio 1 [DEFINE], con 1234 sujetos y el estudio 2 [CONFIRM], con 1417 sujetos) con sujetos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los sujetos con formas progresivas de EM no fueron incluidos en estos estudios. Se demostró la eficacia (ver tabla más adelante) y seguridad en los sujetos con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una resonancia magnética (RM) cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El estudio 2 contenía un comparador de referencia, acetato de 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 1 los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años, duración de la enfermedad 7,0 años y puntuación en la escala 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 participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1,4).

En el estudio 2 los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,0 años, puntuación 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 participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 2,4).

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

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

|   | DEFINE        |  | CONFIRM        |  |                           |
|---|---------------|--|----------------|--|---------------------------|
|   | Placebo       | Tecfidera<br>240 mg<br>dos veces al<br>día | Placebo        | Tecfidera<br>240 mg<br>dos veces<br>al día | Acetato de<br>glatiramero |
| <b>Variabes clínicas<sup>a</sup></b>  |               |  |                |  |                           |
| N.º de sujetos  | 408           | 410  | 363            | 359  | 350                       |
| Tasa anualizada de brotes   | 0,364         | 0,172***                                   | 0,401          | 0,224***                                   | 0,286*                    |
| Razón de tasa<br>(Rate ratio)<br>(IC del 95 %)  |               | 0,47<br>(0,37, 0,61)                       |                | 0,56<br>(0,42, 0,74)                       | 0,71<br>(0,55, 0,93)      |
| Proporción con recaídas   | 0,461         | 0,270***                                   | 0,410          | 0,291**                                    | 0,321**                   |
| Razón de riesgo<br>(Hazard ratio)<br>(IC del 95 %)  |               | 0,51<br>(0,40, 0,66)                       |                | 0,66<br>(0,51, 0,86)                       | 0,71<br>(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#                    |
| Razón de riesgo<br>(Hazard ratio)<br>(IC del 95 %)  |               | 0,62<br>(0,44, 0,87)                       |                | 0,79<br>(0,52, 1,19)                       | 0,93<br>(0,63, 1,37)      |
| Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas                    | 0,169         | 0,128#                                     | 0,125          | 0,078#                                     | 0,108#                    |
| Razón de riesgo<br>(Hazard ratio)<br>(IC del 95 %)  |               | 0,77<br>(0,52, 1,14)                       |                | 0,62<br>(0,37, 1,03)                       | 0,87<br>(0,55, 1,38)      |
| <b>Variabes clínicas de RM<sup>b</sup></b>  |               |  |                |  |                           |
| N.º de sujetos  | 165           | 152  | 144            | 147  | 161                       |
| Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años | 16,5<br>(7,0) | 3,2<br>(1,0)***                            | 19,9<br>(11,0) | 5,7<br>(2,0)***                            | 9,6<br>(3,0)***           |

|   | DEFINE       |                                   | CONFIRM      |                                   |                        |
|---|--------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------|
|   | Placebo      | Tecfidera 240 mg dos veces al día | Placebo      | Tecfidera 240 mg dos veces al día | Acetato de glatiramero |
| Razón media de lesiones (IC del 95 %)   |              | 0,15<br>(0,10, 0,23)              |              | 0,29<br>(0,21, 0,41)              | 0,46<br>(0,33, 0,63)   |
| Número medio (mediana) de lesiones con Gd a los 2 años                            | 1,8<br>(0)   | 0,1<br>(0)***                     | 2,0<br>(0,0) | 0,5<br>(0,0)***                   | 0,7<br>(0,0)**         |
| Razón de posibilidades (Odds ratio) (IC del 95 %)                                 |              | 0,10<br>(0,05, 0,22)              |              | 0,26<br>(0,15, 0,46)              | 0,39<br>(0,24, 0,65)   |
| Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años | 5,7<br>(2,0) | 2,0<br>(1,0)***                   | 8,1<br>(4,0) | 3,8<br>(1,0)***                   | 4,5<br>(2,0)**         |
| Razón media de lesiones (IC del 95 %)   |              | 0,28<br>(0,20, 0,39)              |              | 0,43<br>(0,30, 0,61)              | 0,59<br>(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

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad:

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

Tecfidera se evaluó en un estudio no controlado, abierto y prospectivo realizado en 22 pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (4 pacientes con edad ≤14 años). Los pacientes recibieron Tecfidera 120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante 24 semanas. La mediana, del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con aumento de tamaño, pasó de 2 en el periodo de evaluación pretratamiento de 8 semanas a 0 en las últimas 8 semanas del periodo de tratamiento (cambio medio de -2, n = 16). Posteriormente, los pacientes fueron incluidos en un estudio de extensión durante 96 semanas adicionales. Entre los 10 pacientes con datos de RM entre las semanas 64 y 72 del estudio de extensión, la mediana del número de sujetos con lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con aumento de tamaño fue 0 (rango 0,2). A lo largo del periodo completo de tratamiento (120 semanas), la tasa anualizada de brotes fue de 0,2 y representó un 84,5 % de reducción relativa en los brotes (n = 20; IC del 95 % [66,8, 92,8], p < 0,0001), en comparación con el año anterior al inicio del tratamiento. Estos datos se deben considerar con

precaución debido a las limitaciones del diseño del estudio (sin grupo de control, comparación entre antes y después de la dosis) (ver sección 4.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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 Tecfidera cápsulas duras gastroresistentes contiene microcomprimidos, que están protegidos por un recubrimiento entérico, 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 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 acontecimientos 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 especiales de pacientes

En base a los resultados del análisis de varianza (ANOVA), el peso corporal es la covariable principal de exposición (por  $C_{max}$  y AUC) en los sujetos con 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 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 ( $C_{max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  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 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 y carcinoma epidermoides 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 (basada en el 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 epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3 meses o más de duración. El anteestómago 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula (microcomprimidos con recubrimiento entérico)

Celulosa microcristalina  
Sodio de croscarmelosa  
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 blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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

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

240 mg cápsulas: 56 o 168 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**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 30/enero/2014

Fecha de la última renovación: 20/septiembre/2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerod  
Dinamarca

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes  
dimetilfumarato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 120 mg de dimetilfumarato

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras gastroresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/837/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tecfidera 120 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TARJETA BLÍSTER TERMOSELLADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 120 mg cápsulas duras gastroresistentes  
dimetilfumarato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biogen Netherlands B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Mañana  
Noche  
Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

*Símbolo del sol*

*Símbolo de la luna*

14 cápsulas duras gastroresistentes

**Vía oral**

Cada cápsula contiene 120 mg de dimetilfumarato

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**No conservar a temperatura superior a 30°C**

**Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 120 mg  
dimethyl fumarate

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes  
dimetilfumarato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 240 mg de dimetilfumarato

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras gastroresistentes  
168 cápsulas duras gastroresistentes

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/837/002  
EU/1/13/837/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tecfidera 240 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TARJETA BLÍSTER TERMOSELLADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes  
dimetilfumarato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biogen Netherlands B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Mañana  
Noche  
Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

*Símbolo del sol*  
*Símbolo de la luna*

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecfidera 240 mg  
dimethyl fumarate

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Tecfidera y para qué se utiliza**

##### **Qué es Tecfidera**

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

##### **Para qué se utiliza Tecfidera**

**Tecfidera se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente en pacientes adultos.**

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

##### **Cómo funciona Tecfidera**

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tecfidera**

##### **No tome Tecfidera:**

- si es alérgico al dimetilfumarato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## Advertencias y precauciones

Tecfidera puede afectar al **número de glóbulos blancos**, los **riñones** e **hígado**. Antes de comenzar Tecfidera, su médico le hará un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. Su médico le hará analíticas periódicamente durante el tratamiento. Si presenta una disminución del número de glóbulos blancos durante el tratamiento, el médico puede considerar interrumpir su tratamiento.

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

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

Puede producirse 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.

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave (síndrome de Fanconi) para un medicamento que contiene dimetil fumarato 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

Tecfidera no está recomendado para su uso en poblaciones pediátricas y adolescentes, ya que existe experiencia limitada en el uso de Tecfidera en estas poblaciones.

## Otros medicamentos y Tecfidera

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

- medicamentos que contienen **ésteres de ácido fumárico** (fumaratos) utilizados para tratar la psoriasis
- **medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo**, incluidos **otros medicamentos utilizados para tratar la EM**, tales como fingolimod, natalizumab, teriflunomida, alemtuzumab, ocrelizumab o cladribina, o algunos tratamientos normalmente usados para el **cáncer** (rituximab o mitoxantrona).
- **medicamentos que afectan a los riñones, incluidos** algunos **antibióticos** (utilizados para tratar las infecciones), “**diuréticos**” (comprimidos que aumentan la eliminación de orina), **ciertos tipos de analgésicos** (como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen **litio**
- 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*).

## Toma de 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

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

### Lactancia

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Se desconoce el efecto de Tecfidera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se espera que Tecfidera afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **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 tragar 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 debe**

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

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20 indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

### **Si olvidó tomar Tecfidera**

**No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

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

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

##### **Efectos graves**

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

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

##### **Reacciones alérgicas graves**

La frecuencia de las reacciones alérgicas graves no se puede estimar 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 entonces constituir una reacción alérgica grave (*anafilaxia*).

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

##### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

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

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

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

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

## Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar *hasta a 1 de cada 10 personas*:

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

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

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

## Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar *hasta a 1 de cada 100 personas*:

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

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

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

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Tecfidera**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar los blísters en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Tecfidera**

**El 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, sodio de croscarmelosa, 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, gelatina, dióxido de titanio (E171), azul brillante FCF (E133), óxido de hierro amarillo (E172), goma laca, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

Tecfidera 240 mg cápsulas duras gastroresistentes son verdes con la impresión 'BG-12 240 mg' y se comercializan en envases que contienen 56 o 168 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Lietuva**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**  
ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: +39 02 5849901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765740

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel: + 36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 318 8450

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para dimetilfumarato (esclerosis múltiple), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

No ha habido ningún caso de notificación explícita de síndrome de Fanconi en la indicación de esclerosis múltiple (EM); sin embargo, en la literatura se ha notificado que las mujeres con psoriasis tratadas a largo plazo con ésteres del ácido fumárico parecen presentar un riesgo especial. La limitada experiencia a largo plazo con Tecfidera podría contribuir a la baja evidencia sobre la potencial asociación entre dimetilfumarato y el síndrome de Fanconi en la indicación de EM. Dado que el diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del uso del fármaco que potencialmente lo causa, por ejemplo, el dimetilfumarato, son pasos importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, el PRAC recomienda la inclusión de una advertencia en la sección 4.4 de la Ficha Técnica para concienciar a los médicos sobre el riesgo potencial del síndrome de Fanconi, incluyendo la descripción de los síntomas correspondientes. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para dimetilfumarato (esclerosis múltiple), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) dimetilfumarato (esclerosis múltiple) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.