FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fumarato de dimetilo Tecnigen 120 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Fumarato de dimetilo Tecnigen 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fumarato de dimetilo Tecnigen 120 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 120 mg de fumarato de dimetilo.

Fumarato de dimetilo Tecnigen 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
Cada cápsula dura gastrorresistente contiene 240 mg de fumarato de dimetilo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente

Fumarato de dimetilo Tecnigen 120 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

Cápsulas de gelatina duras gastrorresistentes de tamaño 0, con cuerpo blanco opaco y tapa verde, que contienen 6 comprimidos de fumarato de dimetilo.

Fumarato de dimetilo Tecnigen 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG

Cápsulas de gelatina duras gastrorresistentes de tamaño 0, con cuerpo y tapa verde opacos, que contienen 12 comprimidos de fumarato de dimetilo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fumarato de dimetilo 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.

Fumarato de dimetilo se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 la seguridad y eficacia de fumarato de dimetilo en niños menores de 10 años. No hay datos disponibles.

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 tracto gastrointestinal.

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

Función renal
Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos en pacientes tratados con fumarato de dimetilo (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.

Función hepática

El tratamiento con fumarato de dimetilo puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas (≥3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total (≥2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser de unos días, 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.

Linfocitos

Los pacientes tratados con fumarato de dimetilo pueden desarrollar linfopenia (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con fumarato de dimetilo, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos.

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

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

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

- Se debe suspender el tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $< 0,5 \times 10^9/l$) que persistan durante más de 6 meses.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos 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 fumarato de dimetilo.
- 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 fumarato de dimetilo después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

<u>Resonancia magnética (RM)</u>

Antes de iniciar el tratamiento con fumarato de dimetilo, 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.

<u>Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)</u>

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con fumarato de dimetilo (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 notificado casos de LMP con fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo; 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 fumarato de dimetilo. 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo. 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 fumarato de dimetilo se debe suspender permanentemente.

<u>Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores</u>
No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de fumarato de dimetilo al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a fumarato de dimetilo. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo.

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

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

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo y periódicamente durante el

tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).

Insuficiencia renal o hepática grave

No se ha estudiado el uso de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estas reacciones adversas no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de 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 fumarato de dimetilo durante la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Se desconoce el mecanismo de la anafilaxia inducida por el fumarato de dimetilo. 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 fumarato de dimetilo 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 3, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % con fumarato de dimetilo frente a un 58 % con placebo) y de las infecciones graves (2 % con fumarato de dimetilo frente a un 2 % con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de fumarato de dimetilo (ver sección 5.1), si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con fumarato de dimetilo y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con Fumarato de dimetilo para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con fumarato de dimetilo 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 notificado casos de herpes zóster con fumarato de dimetilo (ver sección 4.8). La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estas reacciones adversas pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se debe considerar interrumpir temporalmente el tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto (ver sección 4.8).

Inicio del tratamiento

El tratamiento 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 con un medicamento que contiene fumarato de dimetilo en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con fumarato de dimetilo 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 del fumarato de dimetilo en la población pediátrica.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o con corticoesteroides

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

Vacunas

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

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

Otros derivados del ácido fumárico

Durante el tratamiento con fumarato de dimetilo, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En los seres humanos, el fumarato de dimetilo se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarboxílico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glicoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del fumarato de dimetilo y del fumarato de monometilo (el metabolito principal del fumarato de dimetilo).

Efectos de otras sustancias en el fumarato de dimetilo

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre el fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de Fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo, durante 4 días y 4 semanas, respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de fumarato de dimetilo. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con fumarato de dimetilo en pacientes con EMRR. 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 fumarato de dimetilo (ver sección 4.4 Análisis de sangre/laboratorio).

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a fumarato de dimetilo y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar fumarato de dimetilo, 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.

Efectos del fumarato de dimetilo en otras sustancias

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre fumarato de dimetilo y los anticonceptivos orales. En un estudio *in vivo*, la administración concomitante de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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

Se dispone de una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1 000 embarazos) basado en un registro de embarazos y los informes espontáneos poscomercialización. En el registro de exposición a fumarato de dimetilo durante el embarazo se documentaron 289 embarazos, recopilados prospectivamente en pacientes con esclerosis múltiple expuestas al fumarato de dimetilo. La mediana de la duración de la exposición al fumarato de dimetilo fue de 4,6 semanas de gestación, con exposición limitada después de la sexta semana de gestación (44 embarazos). La exposición al fumarato de dimetilo durante los primeros meses del embarazo indica que no se han observado malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal, en comparación con la población general. Se desconoce el riesgo de una exposición más prolongada al fumarato de dimetilo o de la exposición en los últimos meses del embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fumarato de dimetilo durante el embarazo. Fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que el fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son rubefacción (35 %) y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea [14 %], náuseas [12 %], dolor abdominal [10 %], dolor en la parte superior del abdomen [10 %]). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con fumarato de dimetilo. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dan lugar a la interrupción del tratamiento son rubefacción (3 %) y acontecimientos gastrointestinales (4 %).

En los estudios clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron fumarato de dimetilo durante periodos de hasta 12 años con una exposición total equivalente a 11318 persona-año. Un total de 1169 pacientes recibieron al menos 5 años de tratamiento con fumarato de dimetilo, y 426 pacientes recibieron al menos 10 años de tratamiento con fumarato de dimetilo. 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 posautorización 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 y sistemas de MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100)
- Raras (≥1/10 000 a <1/1 000)
- Muy raras (<1/10 000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
	Herpes zóster	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia	Frecuencia no conocida
	Disnea	Frecuencia no conocida
	Hipoxia	Frecuencia no conocida
	Hipotensión	Frecuencia no conocida
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinorrea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente

	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo. 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Reacciones adversas gastrointestinales

La incidencia de acontecimientos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14 % frente al 10 %], náuseas [12 % frente al 9 %], dolor en la parte superior del abdomen [10% frente al 6 %], dolor abdominal [9% frente al 4 %], vómitos [8 % frente al 5 %] y dispepsia [5 % frente al 3 %]) fue mayor en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo que con el placebo, respectivamente. Las reacciones adversas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con fumarato de dimetilo. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo (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 fumarato de dimetilo 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 ≥ 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 fumarato de dimetilo. 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 fumarato de dimetilo o con placebo. En los estudios controlados con placebo, no se observó ningún aumento de las transaminasas ≥ 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 ≥ 3 veces el LSN simultáneamente con aumentos de bilirrubina total > 2 veces el LSN) tras la administración de fumarato de dimetilo, que remitieron al suspender el tratamiento.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (> 98 %) tenían recuentos de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo. Se observó un recuento linfocitario < $0,2 \times 10^9$/l en un paciente tratado con fumarato de dimetilo y en ningún paciente tratado con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo tuvo linfopenia (definida en estos estudios como <$0,91 \times 10^9$/l). Se observó linfopenia leve (recuentos de ≥$0,8 \times 10^9$/l a <$0,91 \times 10^9$/l) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos de ≥$0,5 \times 10^9$/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 fumarato de dimetilo (n = 185), los linfocitos T CD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de ≥$0,2 \times 10^9$/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 fumarato de dimetilo con recuentos de linfocitos por debajo del LIN fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN (ver sección 5.1).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Con la administración de fumarato de dimetilo se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de LMP (ver sección 4.4). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, 1 paciente que recibía fumarato de dimetilo desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente <0,5 × 109/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 × 10^9/l) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia (<0,5 × 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 fumarato de dimetilo. Sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes > 50 años.

Infecciones por herpes zóster

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con fumarato de dimetilo. En el estudio de extensión a largo plazo, en el cual 1 736 pacientes de EM fueron tratados, aproximadamente un 5 % presentó uno o más episodios de herpes zóster, de los cuales el 42 % fueron leves, el 55 % fueron moderados y el 3 % fueron graves. El tiempo transcurrido desde la primera dosis de fumarato de dimetilo hasta la aparición osciló entre aproximadamente 3 meses y 10 años. Cuatro pacientes presentaron acontecimientos graves, que remitieron en todos los casos. La mayoría de sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos (ALC) en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada (≥0,5 × 10^9/l a <0,8 × 10^9/l) o grave (<0,5 × 10^9/l a 0,2 × 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 fumarato de dimetilo (45 %) en comparación con placebo (10 %). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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.

<u>Población pediátrica</u>

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

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta. Los trastornos gastrointestinales, así como los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y los acontecimientos adversos de cefalea y dismenorrea se notificaron con mayor frecuencia (≥10 %) en la población pediátrica que en la población adulta. Estos acontecimientos adversos se notificaron en los siguientes

porcentajes en pacientes pediátricos:

- Se notificó cefalea en un 28 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 36 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.
- Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo.
- Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo.
- Se notificó dismenorrea en un 17 % de los pacientes tratados con fumarato de dimetilo frente a un 7 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.

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

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con fumarato de dimetilo. Los síntomas descritos en estos casos fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de fumarato de dimetilo. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de fumarato de dimetilo 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: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX07

Mecanismo de acción
El mecanismo mediante el cual el fumarato de dimetilo ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce por completo. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del fumarato de dimetilo parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El fumarato de dimetilo 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

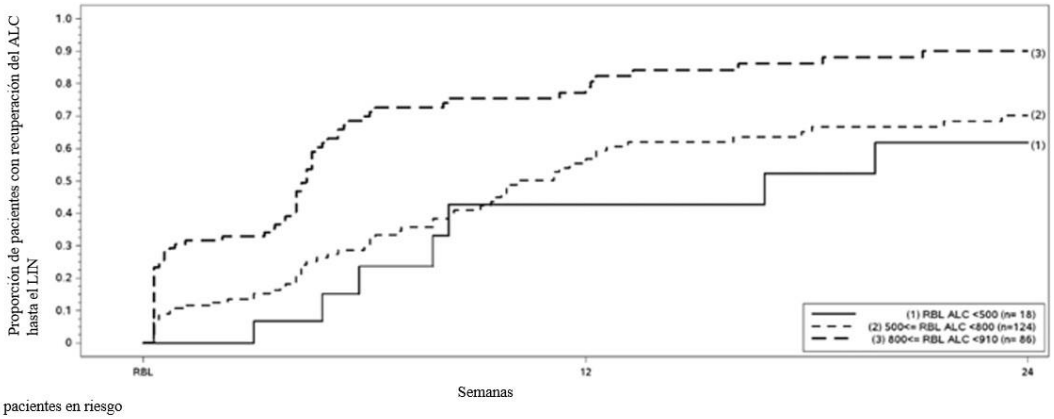
Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, fumarato de dimetilo demostró tener propiedades antiinflamatorias

e inmunomoduladoras. El fumarato de dimetilo y el fumarato de monometilo, el metabolito principal del fumarato de dimetilo, 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase 3 en pacientes con EM (DEFINE, CONFIRM y ENDORSE), tras el tratamiento con fumarato de dimetilo, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó. En estos estudios, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN, $0,9 \times 10^9$/l) fueron monitorizados hasta la recuperación de los recuentos de linfocitos al LIN.

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

FIGURA 1: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER; PROPORCIÓN DE PACIENTES CON RECUPERACIÓN HASTA EL LIN DE ≥ 910 CÉLULAS/MM^3 ($0,9 \times 10^9$/L) RESPECTO DE LA LÍNEA DE BASE DE LA RECUPERACIÓN (LBR)



Número de pacientes en riesgo

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

Nota: 500 células/mm^3, 800 células/mm^3, 910 células/mm^3 corresponden a $0,5 \times 10^9$/l, $0,8 \times 10^9$/l y $0,9 \times 10^9$/l, respectivamente.

TABLA 1: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER; PROPORCIÓN ESTIMADA DE PACIENTES QUE ALCANZAN EL LIN, CON LINFOPENIA LEVE EN LA LÍNEA DE BASE DE LA RECUPERACIÓN (LBR), EXCLUIDOS LOS PACIENTES CON LINFOPENIA GRAVE PROLONGADA

Número de pacientes con linfopenia leve[a] en riesgo	**Valor basal N = 86**	**Semana 12 N = 12**	**Semana 24 N = 4**
Proporción que alcanza		0,81	0,90

el LIN (IC del 95 %)		(0,71; 0,89)	(0,81; 0,96)

[a] Pacientes con ALC <0,9 × 10^9/l y ≥0,8 × 10^9/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

TABLA 2: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER; PROPORCIÓN ESTIMADA DE PACIENTES QUE ALCANZAN EL LIN, CON LINFOPENIA MODERADA EN LA LÍNEA DE BASE DE LA RECUPERACIÓN (LBR), EXCLUIDOS LOS PACIENTES CON LINFOPENIA GRAVE PROLONGADA

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

[a] Pacientes con ALC <0,8 × 10^9/l y ≥0,5 × 10^9/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

TABLA 3: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER; PROPORCIÓN ESTIMADA DE PACIENTES QUE ALCANZAN EL LIN, CON LINFOPENIA GRAVE EN LA LÍNEA DE BASE DE LA RECUPERACIÓN (LBR), EXCLUIDOS LOS PACIENTES CON LINFOPENIA GRAVE PROLONGADA

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

[a] Pacientes con ALC <0,5 × 10^9/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Eficacia clínica y seguridad

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

Se demostró la eficacia (ver Tabla 4) y seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una 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 participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1,4).

En el estudio CONFIRM, los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,0 años, puntuación 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 pacientes tratados con fumarato de dimetilo 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 glatiramero y placebo fue de 0,286 y 0,401 respectivamente en el estudio CONFIRM, lo que corresponde a una reducción del 29% (p = 0,013), que es consistente con la información de prescripción aprobada.

TABLA 4: VARIABLES CLÍNICAS Y DE RM DE LOS ESTUDIOS DEFINE Y CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día**	**Placebo**	**Fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día**	**Acetato de glatiramero**
Variables clínicas					
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#	0,156#
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Variables clínicas de RM[b]					
N.º de pacientes	165	152	144	147	161
Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
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)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día**	**Placebo**	**Fumarato de dimetilo 240 mg dos veces al día**	**Acetato de glatiramer o**
Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Razón media de lesiones (IC del 95 %)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

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

*valor p <0,05; **valor p <0,01; ***valor p <0,0001; #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 pivotales (DEFINE y CONFIRM). El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mientras estaban en tratamiento, y que presentan al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realzada 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo (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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo y de 32,6 en el grupo de interferón beta-1a.

La probabilidad de recaída clínica fue del 34 % en el grupo de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo fue cualitativamente consistente con el observado previamente en los pacientes adultos (ver sección 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

El T_{max} del fumarato de monometilo es de 2 a 2,5 horas. Como fumarato de dimetilo cápsulas duras gastrorresistentes 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 fumarato de dimetilo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sin embargo, fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo oscila entre 60 l y 90 l. La unión del fumarato de monometilo a la proteína plasmática humana oscila generalmente entre el 27 % y el 40 %.

Biotransformación

En seres humanos, el fumarato de dimetilo se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1 % de la dosis como fumarato de dimetilo 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 tricarboxílico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ^{14}C- fumarato de dimetilo identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano. Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el fumarato de monometilo. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, siendo la exhalación de CO_2 la vía principal de eliminación.

Eliminación

La exhalación de CO_2 es la vía principal de eliminación del fumarato de dimetilo, 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 fumarato de monometilo es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de fumarato de monometilo circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de fumarato de dimetilo en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fumarato de dimetilo o del fumarato de monometilo.

Linealidad

La exposición al fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Insuficiencia renal

Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo y el fumarato de monometilo se metabolizan por las esterasas, sin

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

intervención del sistema CYP450, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de 240 mg de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo en estos pacientes adolescentes fue coherente con la observada previamente en los pacientes adultos (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12h}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, que equivale a una AUC diaria general de 7,24 h.mg/l).

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.

Genotoxicidad

El fumarato de dimetilo y el fumarato de monometilo dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El fumarato de dimetilo dio negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del fumarato de dimetilo de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró fumarato de dimetilo por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas.

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

La incidencia de papiloma 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 fumarato de dimetilo (fumarato de dimetilo en hidroxipropil metilcelulosa al 0,8 %) administrada por sonda nasogástrica. El estudio de toxicidad crónica en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de fumarato de dimetilo.

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 y el desarrollo

La administración oral de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternales de 0,48 a 0,64 y 0,1 respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de fumarato de dimetilo en ratas o conejos. La administración de fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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.

Toxicidad en animales jóvenes

Dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes con administración oral diaria de fumarato de dimetilo 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, fumarato de dimetilo 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 fumarato de dimetilo 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula (microcomprimidos con recubrimiento entérico)

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),
Laurilsulfato de sodio
Polisorbato 80

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo
Amarillo quinoleina (E104)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fumarato de dimetilo Tecnigen 120 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
14 cápsulas duras gastrorresistentes en envases blíster de PVC/PE/PVDC aluminio.

Fumarato de dimetilo Tecnigen 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG
56 cápsulas duras gastrorresistentes en envases blíster de PVC/PE/PVDC aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmoz Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-228 Sintra (Portugal)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fumarato de dimetilo Tecnigen 120 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG. 90.119
Fumarato de dimetilo Tecnigen 240 mg cápsulas duras gastrorresistentes EFG. 90.120

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

Febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto de 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios