

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 231 mg de fumarato de diroximel

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente

Cápsula blanca, de tamaño 0 (aproximadamente 18 mm de longitud), con la impresión 'DRF 231 mg' en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vumerity 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 231 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis se debe incrementar a la dosis de mantenimiento recomendada de 462 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

Una reducción temporal de la dosis a 231 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 462 mg dos veces al día.

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.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Según los datos de estudios no controlados, el perfil de seguridad del fumarato de diroximel en pacientes de 55 años de edad y mayores parece ser comparable al de los pacientes menores de 55 años. En los estudios clínicos con fumarato de diroximel la exposición de pacientes de 65 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 que los pacientes de menor edad (ver sección 5.2). Con relación al mecanismo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de dosis en las personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). La seguridad a largo plazo de fumarato de diroximel en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha estudiado (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Fumarato de diroximel no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

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

No existe una recomendación de uso específica para Vumerity en niños menores de 10 años para la indicación de esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Forma de administración

Vía oral.

Vumerity se debe tragar entero e intacto. Las cápsulas no se deben triturar ni masticar y el contenido no debe esparcirse sobre los alimentos, ya que el contenido del recubrimiento entérico de las cápsulas evita los efectos irritantes en el intestino.

Vumerity puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2). Para aquellos pacientes que puedan presentar rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 u otros ésteres del ácido fumárico (ver sección 4.5).

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fumarato de diroximel y dimetilfumarato se metabolizan a monometilfumarato tras la administración oral (ver sección 5.2). Se espera que los riesgos asociados a fumarato de diroximel sean similares a los notificados para dimetilfumarato, aunque no todos los riesgos enumerados a continuación se han observado específicamente para fumarato de diroximel.

Análisis de sangre/pruebas de laboratorio

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

El tratamiento con dimetilfumarato puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas (≥ 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 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 fumarato de diroximel pueden desarrollar linfopenia (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, 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. Vumerity no se ha estudiado 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 leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender el tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $< 0,5 \times 10^9/l$) que persistan durante más de 6 meses.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$ durante más de 6 meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento.
- 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).

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 Vumerity después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

Resonancia Magnética (RM)

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con dimetilfumarato (ver sección 4.8). La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de dimetilfumarato; 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 Vumerity. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente, 1 a 5 años de tratamiento con dimetilfumarato, 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 Vumerity 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 ser similares a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con dimetilfumarato o Vumerity. 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 Vumerity se debe suspender permanentemente.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

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

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

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

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Vumerity, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/pruebas de laboratorio más arriba).

Insuficiencia renal grave

No se ha estudiado la seguridad a largo plazo de fumarato de diroximel en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el tratamiento en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática grave

No se ha estudiado el uso de fumarato de diroximel en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el tratamiento en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de fumarato de diroximel en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave. Por lo tanto, se debe tener precaución al considerar el tratamiento en estos pacientes.

Rubefacción

En ensayos clínicos pivotaes de dimetilfumarato, 3 pacientes de un total de 2.560 tratados con dimetilfumarato 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).

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.

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de dimetilfumarato durante la experiencia poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, erupción cutánea 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 Vumerity 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 de dimetilfumarato, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60 % frente a un 58 %) y de las infecciones graves (2 % frente a un 2 %) fue similar en pacientes tratados con dimetilfumarato o placebo, respectivamente.

Fumarato de diroximel ejerce propiedades inmunomoduladoras (ver sección 5.1).

Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con Vumerity para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento hasta que la infección o infecciones remitan.

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con dimetilfumarato con recuentos linfocitarios $< 0,8 \times 10^9/l$ o $< 0,5 \times 10^9/l$. Si se continúa el tratamiento con Vumerity en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP (ver apartado de LMP).

Infecciones por herpes zóster

Se han producido casos de herpes zóster con fumarato de diroximel y dimetilfumarato. La mayoría de casos con dimetilfumarato 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 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 la posibilidad de interrumpir 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 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 Vumerity 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 tasa de 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

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

No se debe administrar Vumerity de forma concomitante con dimetilfumarato.

No se han identificado posibles riesgos de interacciones en los estudios *in vitro* y/o *in vivo* de inhibición de transportadores, en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, ni en los estudios de unión a proteínas de fumarato de diroximel y sus metabolitos principales, al metabolito activo monometilfumarato (MMF) y al metabolito inactivo 2-hidroxiethyl succinimida (HES).

Aunque no se ha estudiado con fumarato de diroximel, en estudios *in vitro* de inducción del CYP no se observó interacción entre dimetilfumarato y los anticonceptivos orales. En un estudio *in vivo*, la administración concomitante de dimetilfumarato 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 diroximel tenga un efecto sobre su exposición.

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

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con Vumerity. En un ensayo clínico en el

que participaron un total de 71 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), los pacientes tratados con 240 mg de dimetilfumarato 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 Vumerity. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes a no ser que, en casos excepcionales, se considere que este posible riesgo está compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso de dimetilfumarato probablemente esté mediada por las prostaglandinas. En dos estudios en voluntarios sanos con dimetilfumarato, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin recubrimiento entérico, 30 minutos antes de dimetilfumarato, durante 4 días y 4 semanas, respectivamente, no alteró el perfil farmacocinético de dimetilfumarato. Es necesario considerar los posibles riesgos asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Vumerity 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, los diuréticos, los antiinflamatorios no esteroideos o el litio) puede aumentar la posibilidad de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria, ver sección 4.8) en pacientes que toman Vumerity (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de fumarato de diroximel en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Vumerity durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.5). Vumerity 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 fumarato de diroximel o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Vumerity 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 Vumerity en la fertilidad humana. Los datos de los estudios en animales con fumarato de diroximel no mostraron ningún deterioro de la fertilidad ni en machos ni en hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Tras la administración oral, fumarato de diroximel y dimetilfumarato se metabolizan rápidamente a monometilfumarato antes de alcanzar la circulación general. Las reacciones adversas son similares una vez metabolizados.

Las reacciones adversas más frecuentes para dimetilfumarato fueron rubefacción (35 %) y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea 14 %, náuseas 12 %, dolor abdominal 10 % y dolor en la parte superior del abdomen 10 %). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con dimetilfumarato fueron rubefacción (3 %) y acontecimientos gastrointestinales (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con dimetilfumarato en comparación con los pacientes tratados con placebo de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III controlados con placebo y durante la experiencia poscomercialización se presentan en la Tabla 1.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés). La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes categorías: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ¹	Frecuencia no conocida
	Herpes zóster ¹	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia ^{1,2}	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	Ardor	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción ¹	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinorrea	Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la zona superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aspartato-aminotransferasa elevada ¹	Frecuente
	Alanina-aminotransferasa elevada ¹	Frecuente
	Lesión hepática inducida por fármacos ²	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Erupción	Frecuente
	Eritema	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de mucho calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Presencia de albúmina en orina	Frecuente
	Recuento de leucocitos disminuido	Frecuente

¹ Ver «Descripción de reacciones adversas seleccionadas» para obtener más información

² Se notificó linfopenia con frecuencia «muy frecuente» en un estudio de fase III, abierto y no controlado con fumarato de diroximel

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34 % frente al 5%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día 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 ardor). 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 dimetilfumarato. 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 dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, erupción y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con dimetilfumarato (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

En el ensayo doble ciego de fase III de fumarato de diroximel (ver sección 5.1), se notificaron rubefacción y sofocos en el 32,8 % y el 1,6 % de los pacientes tratados con fumarato de diroximel y en el 40,6 % y el 0,8 % de los pacientes tratados con dimetilfumarato. No se produjeron acontecimientos graves de rubefacción o interrupciones permanentes del tratamiento debidas a rubefacción.

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 dimetilfumarato 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 dimetilfumarato. Los acontecimientos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con dimetilfumarato interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos gastrointestinales. La incidencia de acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con dimetilfumarato (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas gastrointestinales que se han notificado en el estudio clínico con fumarato de diroximel y dimetilfumarato se presentan en la sección 5.1.

Función hepática

Según los datos de los estudios controlados con placebo con dimetilfumarato, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran < 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con dimetilfumarato 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 dimetilfumarato. 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 dimetilfumarato 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 indicativo de lesión hepática inducida por fármacos, pero se notificó durante la experiencia poscomercialización tras la administración de dimetilfumarato, que remitió al suspender el tratamiento.

Linfopenia

En el ensayo de fase III, abierto y no controlado de fumarato de diroximel, se interrumpió el tratamiento en pacientes con recuentos de linfocitos confirmados $< 0,5 \times 10^9/l$ que persistieron durante ≥ 4 semanas.

En los estudios controlados con placebo para dimetilfumarato, la mayoría de los pacientes (> 98%) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con dimetilfumarato, 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 un 6% de los pacientes tratados con dimetilfumarato. Se observó un recuento linfocitario $< 0,2 \times 10^9/l$ en un paciente tratado con dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo.

En estudios clínicos (controlados y no controlados), el 41% de los pacientes tratados con dimetilfumarato tuvo linfopenia (definida en estos estudios como $< 0,91 \times 10^9/l$). Se observó linfopenia leve (recuentos $\geq 0,8 \times 10^9/l$ a $< 0,91 \times 10^9/l$) en el 28% de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$) persistente durante, al menos, seis meses en el 11 % de los pacientes; y linfopenia grave (recuentos $< 0,5 \times 10^9/l$) persistente durante, al menos, seis meses en el 2% de los pacientes. En el grupo con linfopenia grave, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $< 0,5 \times 10^9/l$ con el tratamiento continuado.

Además, en un estudio no controlado, prospectivo, posterior a la comercialización, en la semana 48 del tratamiento con dimetilfumarato (n=185), los linfocitos TCD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de $\geq 0,2 \times 10^9/l$ a $< 0,4 \times 10^9/l$) o gravemente ($< 0,2 \times 10^9/l$) en hasta un 37% o 6% de

pacientes, respectivamente, mientras que la disminución de los linfocitos T CD8+ fue más frecuente en hasta un 59% de pacientes con recuentos de $< 0,2 \times 10^9/l$ y un 25% de pacientes con recuentos de $< 0,1 \times 10^9/l$.

En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con dimetilfumarato con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN (ver sección 5.1).

Infecciones, incluidas LMP e infecciones oportunistas

Con la administración de dimetilfumarato se han notificado casos de infecciones por el VJC, causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que recibía dimetilfumarato desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $< 0,5 \times 10^9/l$ durante 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 $< \text{LIN}$, definido por el rango de referencia del laboratorio local).

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

La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de dimetilfumarato y del mismo modo con fumarato de diroximel; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes tratados con dimetilfumarato con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes > 50 años.

Se han notificado casos de infección por el virus del herpes zóster con el uso de dimetilfumarato. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el cual 1.736 pacientes con EM fueron tratados con dimetilfumarato, 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 los pacientes, 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 pacientes con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos (ALC) en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ a $< 0,8 \times 10^9/l$) o grave ($< 0,5 \times 10^9/l$ a $0,2 \times 10^9/l$) (ver sección 4.4).

Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo para dimetilfumarato, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con dimetilfumarato (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 dimetilfumarato 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 (HPT) aumentaron en los pacientes tratados con dimetilfumarato 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 2 primeros meses de tratamiento con dimetilfumarato.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad de Vumerity en pacientes pediátricos.

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

Los síntomas descritos en los casos de sobredosis notificados fueron coherentes con el perfil de reacciones adversas conocido del producto. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de fumarato de diroximel 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: L04AX09

Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual el fumarato de diroximel ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no se conoce por completo. El fumarato de diroximel actúa a través del principal metabolito activo, el monometilfumarato. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas del monometilfumarato parecen estar mediadas, al menos en parte, 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.

Efectos farmacodinámicos

Efectos sobre el sistema inmunitario

En los estudios clínicos, dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El dimetilfumarato y el monometilfumarato (el metabolito activo de fumarato de diroximel y dimetilfumarato) redujeron significativamente la activación de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios y además afectaron a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación a la baja de los perfiles de citocinas proinflamatorias (T_H1, T_H17) y fomentaron la producción antiinflamatoria (T_H2). En estudios de fase III en pacientes con EM (DEFINE, CONFIRM y ENDORSE), tras el tratamiento con dimetilfumarato, 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 dimetilfumarato con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN, 910 células/mm³) fueron monitorizados hasta la recuperación de los recuentos de linfocitos al LIN.

La Figura 1 muestra la proporción de pacientes que se estima que alcanzan el LIN según el método de Kaplan-Meier sin linfopenia grave prolongada. La línea de base de la recuperación (LBR) se definió

como el último recuento absoluto de linfocitos (ALC) durante el tratamiento antes de la interrupción de dimetil fumarato. 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 2, la Tabla 3 y la Tabla 4 con intervalos de confianza puntuales del 95 %. El error estándar del estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia se calcula mediante la fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; proporción de pacientes con recuperación hasta el LIN de ≥ 910 células/mm³ respecto de la línea de base de la recuperación (LBR)

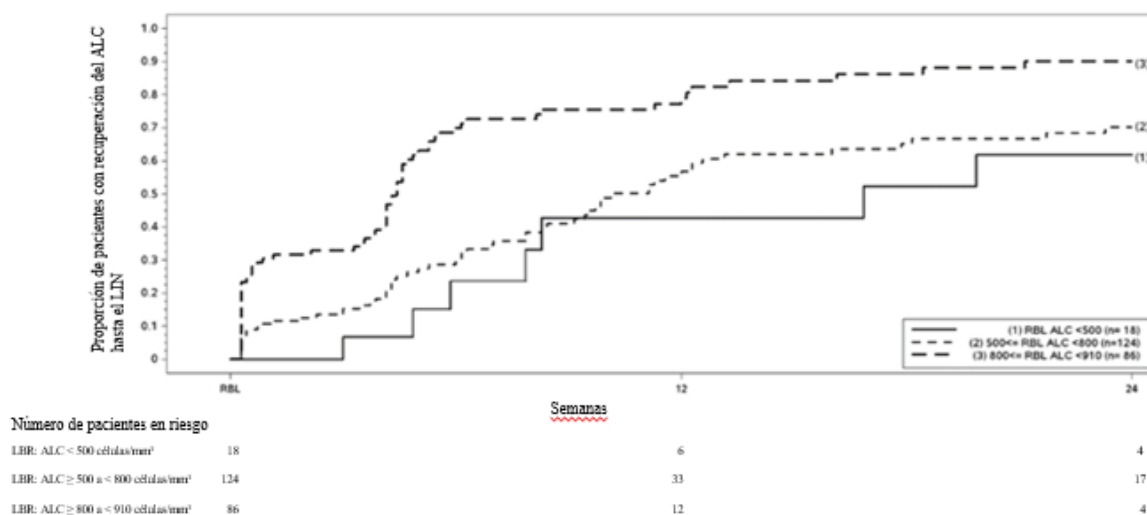


Tabla 2: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia leve en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

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

^a Pacientes con $ALC < 910$ y ≥ 800 células/mm³ en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Tabla 3: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia 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 $ALC < 800$ y ≥ 500 células/mm³ en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Tabla 4: 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 <500 células/mm³ en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Eficacia clínica y seguridad

Fumarato de diroximel y dimetilfumarato se metabolizan rápidamente por las esterasas al mismo metabolito activo, monometilfumarato, antes de alcanzar la circulación sistémica, tras la administración oral. La comparabilidad FC de fumarato de diroximel con dimetilfumarato se ha demostrado mediante el análisis de la exposición al monometilfumarato (ver sección 5.2), por lo que se prevé que los perfiles de eficacia sean similares.

Estudios clínicos con dimetilfumarato

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (el estudio 1 [DEFINE], con 1.234 pacientes y el estudio 2 [CONFIRM], con 1.417 pacientes) con sujetos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). Los pacientes con formas progresivas de EM no se incluyeron en estos estudios.

Se demostró la eficacia (ver tabla más adelante) y la seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una resonancia magnética (RM) cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El estudio CONFIRM contenía un comparador de referencia, glatiramero acetato, 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: 37 años, duración de la enfermedad 6,0 años y puntuación en la escala 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 dimetilfumarato presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en la variable primaria en el estudio DEFINE, proporción de sujetos con recaídas a los 2 años, y en la variable primaria en el estudio CONFIRM, tasa anualizada de brotes (TAB) a los 2 años.

La TAB para el glatiramero acetato fue de 0,286 frente a la del placebo que fue de 0,401 en el estudio CONFIRM, lo que corresponde a una reducción del 29% ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat o 240 mg dos veces al día	Placebo	Dimetilfumarat o 240 mg dos veces al día	Glatirám ero acetato
Variab les clínicas^a					
N.º de pacientes	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de brotes	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Cociente 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**
Cociente 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 [#]
Cociente 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 [#]
Cociente 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)
Variab les 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)***
Cociente medio 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)**
Cociente de posibilidades (Odds ratio) (IC del 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Cociente medio de lesiones (IC del 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aTodos los análisis de las variables clínicas fueron por intención de tratar; ^bLos análisis de RM utilizaron la cohorte de RM
*valor $p < 0,05$; **valor $p < 0,01$; ***valor $p < 0,0001$; #no estadísticamente significativo

Un estudio de extensión a 8 años, abierto, no controlado (ENDORSE) incluyó a 1.736 pacientes

elegibles con EMRR procedentes de los estudios pivotaes (DEFINE y CONFIRM). El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo de dimetilfumarato en pacientes con EMRR. De los 1.736 pacientes, aproximadamente la mitad (909, 52 %) fueron tratados durante 6 años o más. 501 pacientes fueron tratados de forma continua con 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día en los 3 estudios y 249 pacientes, que previamente fueron tratados con placebo en los estudios DEFINE y CONFIRM, recibieron tratamiento con 240 mg dos veces al día en el estudio ENDORSE. Los pacientes que recibieron 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 todos los pacientes tratados con 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día no presentaron recaídas. Para los pacientes tratados de forma continua dos veces al día en los 3 estudios, la TAB 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 TAB 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 progresión de la discapacidad confirmada (medida como progresión sostenida de la discapacidad durante 6 meses). Los resultados agrupados de los tres estudios demostraron que los pacientes tratados con dimetilfumarato tenían tasas constantes y bajas de progresión de la discapacidad confirmada con un ligero aumento en las puntuaciones medias de la EDSS en el estudio ENDORSE. Las evaluaciones de RM (hasta el año 6, incluyendo 752 pacientes que habían sido previamente incluidos en la cohorte de RM de los estudios DEFINE y CONFIRM mostraron que la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90%) no tenían lesiones captantes de gadolinio. Durante 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 del 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 sostenida de la discapacidad durante 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 realzada con gadolinio, 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).

Estudios clínicos con Vumerity

Se evaluó la tolerabilidad gastrointestinal de fumarato de diroximel en un estudio de fase III, aleatorizado y multicéntrico (EVOLVE-MS-2) en 504 pacientes adultos con EMRR. El estudio incluyó un periodo de tratamiento doble ciego de 5 semanas con dos grupos de tratamiento. Los pacientes tuvieron un periodo de ajuste de la dosis de 1 semana y fueron aleatorizados (1:1) para recibir fumarato de diroximel 462 mg, dos veces al día (n = 253) o dimetilfumarato 240 mg, dos veces al día (n = 251). Los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 44 años, duración de la enfermedad 6,0 años y puntuación en la escala EDSS de 2,5. En este estudio, se investigó la tolerabilidad gastrointestinal mediante la escala individual de síntomas e impacto gastrointestinal (*Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS*), que evaluó la incidencia, la intensidad, la aparición, la duración y el impacto funcional de cinco síntomas gastrointestinales individuales: náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen y diarrea.

Se observaron reacciones adversas gastrointestinales generales en el 34,8 % de los pacientes tratados

con fumarato de diroximel y en un 49,0 % de los pacientes tratados con dimetilfumarato. Las interrupciones del tratamiento fueron, en total, 1,6 % y 6,0 %, para fumarato de diroximel y dimetilfumarato, respectivamente. Las interrupciones por motivos de tolerabilidad gastrointestinal fueron 0,8 % y 4,8 %, para fumarato de diroximel y dimetilfumarato, respectivamente. Las reacciones adversas gastrointestinales aparecidas durante el tratamiento ≥ 5 % para fumarato de diroximel y dimetilfumarato, respectivamente, fueron diarrea (15,4 % y 22,3 %), náuseas (14,6 % y 20,7 %), dolor en la parte superior del abdomen (6,7 % y 15,5 %), dolor abdominal (6,3 % y 9,6 %), dolor en la parte inferior del abdomen (5,9 % y 6,8 %) y vómitos (3,6 % y 8,8 %).

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de Vumerity en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vumerity en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la EM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fumarato de diroximel administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte principalmente en su metabolito activo, el monometilfumarato, y en su metabolito inactivo principal HES. Fumarato de diroximel no es cuantificable en el plasma tras la administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con el fumarato de diroximel se realizaron con concentraciones de monometilfumarato en plasma. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron de 10 estudios clínicos con voluntarios sanos, 2 estudios con pacientes con EM y análisis de farmacocinética poblacional. La evaluación farmacocinética ha demostrado que la exposición al monometilfumarato después de la administración oral de 462 mg de fumarato de diroximel y 240 mg de dimetilfumarato en adultos es bioequivalente; por lo tanto, se espera que fumarato de diroximel proporcione una eficacia general y un perfil de seguridad similares al dimetilfumarato.

Absorción

La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ del monometilfumarato es de 2,5 a 3 horas. La concentración plasmática máxima $C_{m\acute{a}x}$ y la exposición global según el área bajo la curva (AUC) aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (de 49 mg a 980 mg). Tras la administración de fumarato de diroximel 462 mg, dos veces al día en pacientes con EM en el estudio EVOLVE-MS-1, la media de $C_{m\acute{a}x}$ de monometilfumarato fue de 2,11 mg/l. La media de $AUC_{\acute{u}lt}$ después de la dosis de la mañana fue de 4,15 mg.h/l. Se estimó que la media de AUC (AUC_{ee}) diaria en estado estacionario del monometilfumarato fue de 8,32 mg.h/l en pacientes con EM.

La administración concomitante de fumarato de diroximel con una comida rica en grasas y calorías no afectó al AUC del monometilfumarato, pero dio como resultado una reducción de aproximadamente un 44% en la $C_{m\acute{a}x}$, en comparación con el estado en ayunas. La $C_{m\acute{a}x}$ del monometilfumarato con comidas con contenido bajo y medio de grasas se redujo en aproximadamente un 12 % y un 25 %, respectivamente.

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición del monometil fumarato. Por lo tanto, Vumerity se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_d) del monometilfumarato está entre 72 l y 83 l en sujetos sanos después de la administración del fumarato de diroximel. La unión del monometilfumarato a proteínas plasmáticas humanas fue inferior al 25 % y no fue dependiente de la concentración.

Biotransformación

En seres humanos, fumarato de diroximel se metaboliza ampliamente por las esterasas, que se encuentran a lo largo de todo el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. El metabolismo del fumarato de diroximel por las esterasas produce predominantemente tanto monometilfumarato, el metabolito activo, como HES, un metabolito inactivo.

Se produce un metabolismo adicional del monometilfumarato mediante las esterasas seguido del ciclo del ácido tricarbónico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Los ácidos fumárico y cítrico y la glucosa son los metabolitos resultantes del monometilfumarato en plasma.

Eliminación

El monometilfumarato se elimina principalmente como dióxido de carbono en el aire espirado y solo se recuperan pequeñas cantidades en la orina. La semivida terminal ($t_{1/2}$) del monometilfumarato es de aproximadamente 1 hora y no se produjo acumulación en las exposiciones plasmáticas al monometilfumarato con dosis múltiples de fumarato de diroximel. En un estudio con dimetilfumarato, se determinó que la exhalación de CO_2 es la vía principal de eliminación, que representa aproximadamente 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 HES se elimina del plasma con una $t_{1/2}$ de 10,7 horas a 14,8 horas. La HES se elimina principalmente en orina.

Linealidad

La exposición al monometilfumarato aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 49 mg a 980 mg.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

El peso corporal es la covariable principal con la exposición al monometilfumarato que aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el AUC en los participantes con menor peso corporal después de la administración de fumarato de diroximel. No se observó ningún efecto sobre las variables de seguridad y eficacia evaluadas en los estudios clínicos. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes de dosis basados en el peso corporal.

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del fumarato de diroximel. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Población pediátrica

No se ha estudiado el perfil farmacocinético del monometilfumarato después de la administración de fumarato de diroximel. Los parámetros farmacocinéticos del monometilfumarato después de la administración de fumarato de diroximel se correlacionan con el peso corporal. Por lo tanto, se espera que la misma dosis produzca una mayor exposición en pacientes pediátricos con menor peso corporal, comparado con los adultos. El perfil farmacocinético de 240 mg de dimetilfumarato dos veces al día se evaluó en un pequeño estudio no controlado y abierto en pacientes con EMRR de 13 a 17 años ($n=21$). La farmacocinética del dimetilfumarato en estos pacientes adolescentes fue similar a la observada previamente en pacientes adultos.

Raza y origen étnico

La raza y el origen étnico no tienen ningún efecto sobre el perfil farmacocinético del monometilfumarato o la HES después de la administración de fumarato de diroximel.

Insuficiencia renal

En un estudio que investigó el efecto de la insuficiencia renal en el perfil farmacocinético de fumarato de diroximel, los participantes con insuficiencia renal leve (TFGe 60-89 ml/min/1,73 cm³), insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 cm³) o insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 cm³) no presentaron cambios clínicamente relevantes en la exposición al MMF. Sin embargo, la exposición a la HES aumentó en 1,3, 1,8 y 2,7 veces con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección 4.8). No hay datos disponibles sobre el uso a largo plazo de fumarato de diroximel en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Dado que fumarato de diroximel y 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Toxicidad renal en ratas y monos, que incluyó degeneración/necrosis tubular con regeneración, hipertrofia tubular y/o fibrosis intersticial, aumento del peso de los riñones y cambios en los parámetros de patología clínica (volumen de orina, gravedad específica y biomarcadores de lesión renal). En estudios de toxicología crónica, se produjeron hallazgos renales adversos con una exposición al monometilfumarato que igualó el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de fumarato de diroximel.

La toxicidad gastrointestinal en ratones y ratas consistió en hiperplasia e hiperqueratosis en el estómago no glandular (parte superior del estómago) y el duodeno. En monos, la mala tolerabilidad gastrointestinal se caracterizó por emesis/vómito dependientes de la dosis, irritación del estómago, hemorragia e inflamación, así como diarrea. Estos hallazgos se desarrollaron con una exposición a monometilfumarato de, al menos, 2 veces mayor que el AUC a la DMRH de fumarato de diroximel.

Se observó inflamación y necrosis cardíaca en tres ratas macho en el estudio de toxicidad de 91 días de duración con una exposición al monometilfumarato que fue 4 veces mayor que el AUC a la DMRH del fumarato de diroximel. Estos hallazgos cardíacos se detectaron también en otros estudios de toxicidad en ratas incluyendo los controles no tratados, pero no en monos. Por lo tanto, estas inflamaciones cardíacas probablemente representen la exacerbación de lesiones comunes de fondo en las ratas sin relevancia para los seres humanos.

En el estudio de toxicidad de 91 días de duración, se observó displasia fisaria parcialmente reversible del fémur proximal y distal y de la tibia proximal en monos, con una exposición al monometilfumarato que fue 15 veces mayor que el AUC a la DMRH del fumarato de diroximel. La toxicidad ósea puede estar relacionada con la edad prepuberal de los monos porque el desarrollo óseo también se vio afectado en ratas jóvenes (ver más abajo), pero no se vio afectado a dosis más bajas en el estudio de toxicidad crónica con monos o en ratas adultas maduras. Los hallazgos óseos tienen una relevancia limitada para los pacientes adultos a la dosis terapéutica.

Se observó toxicidad testicular consistente en degeneración epitelial germinal mínima, mayor incidencia de espermátidas gigantes, ligera disminución de espermátidas en el epitelio tubular y disminución del peso de los testículos en los compañeros de camada control de ratones *rasH2*. Estos hallazgos ocurrieron con una exposición a monometilfumarato 15 veces mayor, que el AUC a la DMRH de fumarato de diroximel, indicando una relevancia para los humanos limitada a la dosis terapéutica.

Genotoxicidad

Los estudios *in vitro* (*e in vivo*) con fumarato de diroximel no proporcionaron pruebas de potencial genotóxico clínicamente relevante.

Carcinogénesis

El fumarato de diroximel se analizó en un bioensayo transgénico en ratones rasH2 transgénicos y en un bioensayo de 2 años en ratas. El fumarato de diroximel no fue carcinógeno en ratones transgénicos ni en ratas hembras, pero aumentó la incidencia de adenomas de células de Leydig testiculares a 150 mg/kg/día en ratas macho (la exposición al monometilfumarato fue aproximadamente 2 veces mayor que el AUC a la DMRH). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

El fumarato de diroximel no afectó a la fertilidad de ratas machos o hembras a una exposición al monometilfumarato que fue aproximadamente 7 veces mayor que el AUC a la DMRH de fumarato de diroximel.

En ratas a las que se les administró fumarato de diroximel por vía oral durante el período de organogénesis a dosis de 40, 100 y 400 mg/kg/día, se observaron pesos corporales fetales más bajos y variaciones de osificación esquelética fetal con una dosis de fumarato de diroximel tóxica para la madre de 400 mg/kg/día. La exposición en el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable, del inglés *no observed adverse effect level*) fue aproximadamente 2 veces el AUC de monometilfumarato a la DMRH de fumarato de diroximel.

En conejos a los que se les administró por vía oral fumarato de diroximel durante la organogénesis a dosis de 50, 150 y 350 mg/kg/día, se observaron aumentos en las malformaciones esqueléticas (anomalía del centro de la vértebra, esternón gravemente mal alineado y anomalía vertebral con anomalía costal asociada) a ≥ 150 mg/kg/día. A 350 mg/kg/día, se produjeron aumento de las variaciones del esqueleto, abortos, una mayor pérdida posimplantación y las correspondientes disminuciones en la viabilidad fetal posiblemente asociado a la toxicidad materna. La exposición en el NOAEL fue aproximadamente 2 veces el AUC de monometilfumarato a la DMRH de fumarato de diroximel. Actualmente se desconoce la relevancia de las malformaciones esqueléticas para el ser humano.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, en ratas preñadas a las que se administró fumarato de diroximel en dosis orales de 40, 100 o 400 mg/kg/día durante la gestación hasta el parto y la lactancia se observaron reducción del peso corporal/de las ganancias de peso de la madre y del consumo de alimentos asociado a reducciones en el peso de las crías al nacer y del peso corporal y menores ganancias de peso. La exposición en el NOAEL fue aproximadamente 3 veces el AUC de monometilfumarato a la DMRH de fumarato de diroximel.

Toxicidad en animales jóvenes

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, fumarato de diroximel se administró por vía oral desde el día posnatal (DPN) 25 hasta el DPN 63, equivalente a aproximadamente desde los 2-3 años hasta la pubertad en los humanos. Además de las toxicidades que se observaron en órganos diana en el riñón y el estómago no glandular, se observaron efectos adversos en los huesos, incluida la disminución del tamaño, masa y densidad del fémur y cambios en la geometría ósea. Es posible que los efectos óseos estén relacionados con un menor peso corporal, pero no se puede descartar la participación de un efecto directo. La exposición en el NOAEL fue aproximadamente 1,4 veces el AUC de monometilfumarato a la DMRH de fumarato de diroximel en pacientes adultos. Los hallazgos óseos tienen una relevancia limitada para los pacientes adultos. Se desconoce la relevancia para los pacientes pediátricos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) tipo A
Crospovidona de tipo A
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Citrato de trietilo
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Cloruro de potasio
Carragenina

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

32 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno resistente a los niños y desecante de gel de sílice.

Tamaño del envase:

Envases de 120 (1 frasco) o 360 (3 frascos) cápsulas duras gastroresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR 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/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

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

Fecha de la primera autorización: 15/noviembre/2021

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

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlanda
N37 EA09

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 IPs 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 titular de la autorización de comercialización (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 Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas duras gastroresistentes
fumarato de diroximel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 231 mg de fumarato de diroximel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 cápsulas duras gastroresistentes
360 cápsulas duras gastroresistentes (3x120)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No triturar ni masticar.

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

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

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/1/21/1585/001 120 cápsulas duras gastroresistentes
EU/1/21/1585/002 360 cápsulas duras gastroresistentes

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vumerity

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 QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas duras gastroresistentes
fumarato de diroximel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 231 mg de fumarato de diroximel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No triturar ni masticar.

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

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

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/1/21/1585/001 120 cápsulas duras gastroresistentes
EU/1/21/1585/002 360 cápsulas duras gastroresistentes

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vumerity 231 mg cápsulas duras gastroresistentes fumarato de diroximel

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

1. Qué es Vumerity y para qué se utiliza

Qué es Vumerity

Vumerity contiene el principio activo fumarato de diroximel.

Para qué se utiliza Vumerity

Vumerity se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente en pacientes adultos. La EM es una enfermedad a largo plazo en la que el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) funciona mal y ataca partes del sistema nervioso central, (el cerebro, la médula espinal y el nervio óptico del ojo) provocando una inflamación que daña los nervios y el aislamiento que los rodea. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotos) 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 Vumerity

Se cree que el medicamento actúa aumentando la acción de una proteína llamada «Nrf2» que regula ciertos genes que producen «antioxidantes» implicados en la protección de las células frente a los daños. Esto contribuye a controlar la actividad del sistema inmunitario y a reducir el daño en el cerebro y en la médula espinal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vumerity

No tome Vumerity

- **si es alérgico al fumarato de diroximel, sustancias relacionadas (llamadas fumaratos o ésteres del ácido fumárico) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).**

- **si se sospecha que sufre una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o si la LMP se ha confirmado.**

Advertencias y precauciones

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

Si piensa que su EM está empeorando (p. ej., debilidad o cambios visuales) o nota la aparición de algún síntoma nuevo, hable directamente con su médico, ya que podrían ser síntomas de una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede causar la muerte o producir una discapacidad grave. Lea la información sobre «LMP y recuento de glóbulos blancos bajo» en la sección 4 de este prospecto.

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

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

La rubefacción (enrojecimiento de la cara y del cuerpo) es un efecto adverso frecuente. La rubefacción grave con síntomas adicionales puede ser un signo de una reacción alérgica grave y se ha observado en un pequeño número de pacientes; ver «Reacciones alérgicas graves» en la sección 4 de este prospecto. Informe a su médico si la rubefacción le está causando problemas, ya que es posible que su médico pueda administrarle medicamentos para tratarla.

Vumerity puede causar una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Debe conocer todos los signos y síntomas importantes a los que debe estar atento mientras toma Vumerity. Lea la información sobre «Reacciones alérgicas graves» en la sección 4 de este prospecto.

Puede ocurrir herpes (*herpes zóster*) con el tratamiento de Vumerity. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. **Debe informar a su médico** inmediatamente si sospecha que tiene algún síntoma de herpes zóster. Estos se enumeran en la sección 4 de este prospecto.

Se ha notificado un trastorno renal raro pero grave (síndrome de Fanconi) para un medicamento que contiene principios activos relacionados (dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico). Si nota que está orinando más, tiene más sed y bebe más de lo normal, o si sus músculos parecen más débiles, se rompe un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, informe a su médico lo antes posible para que esto pueda ser investigado más a fondo.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes, ya que existe experiencia limitada en cuanto al conocimiento de en qué medida Vumerity es seguro y eficaz en estas poblaciones.

Otros medicamentos y Vumerity

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)
- **medicamentos que afectan al sistema inmunitario del organismo**, incluidos **quimioterápicos, inmunosupresores u otros medicamentos utilizados para tratar la EM**
- **medicamentos que afectan a los riñones, incluidos algunos antibióticos** (como los

aminoglicósidos 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 Vumerity 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*).

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 Vumerity durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico. Esto es así porque Vumerity podría dañar a su bebé aún no nacido. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo fiable.

Lactancia

Se desconoce si fumarato de diroximel o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de amamantar, o si debe dejar de tomar Vumerity. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Vumerity

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

La dosis inicial recomendada es de 231 mg (una cápsula) dos veces al día. Tome esta dosis de inicio durante los primeros 7 días, después tome la dosis de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 462 mg (dos cápsulas) dos veces al día.

Vumerity se toma por vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras, con algo de agua. No triture, mastique ni esparza el contenido de las cápsulas en los alimentos porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.

Puede tomar Vumerity con una comida o con el estómago vacío. Si experimenta efectos adversos como rubefacción o problemas estomacales, tomarlo con alimentos puede reducir estos síntomas.

Si toma más Vumerity del que debe

Si ha tomado 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 Vumerity

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si todavía faltan al menos 4 horas hasta la siguiente dosis prevista, puede tomar la dosis omitida. De lo contrario, salte la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora normal.

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

LMP y recuento de glóbulos blancos bajo

La frecuencia de LMP no se puede estimar a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

Vumerity podría disminuir su recuento de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre). Un recuento de glóbulos blancos bajo puede aumentar el riesgo de infección, incluida la infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede causar la muerte o producir una discapacidad grave. La LMP se ha producido después de 1 a 5 años de tratamiento con el medicamento relacionado dimetilfumarato, por lo que su médico debe seguir controlando sus leucocitos durante todo el tratamiento y usted debe permanecer atento a cualquier posible síntoma de LMP, tal y como se describe a continuación. El riesgo de LMP podría ser mayor si previamente ha tomado algún medicamento que suprime su sistema inmunitario.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión o cambios de personalidad, o dificultad para hablar y comunicarse que podrían persistir durante varios días. Por consiguiente, es muy importante que hable con su médico tan pronto como sea posible si cree que su EM está empeorando o si observa cualquier síntoma nuevo mientras está en tratamiento con Vumerity. Además, hable con su pareja o cuidadores sobre su tratamiento. Es posible que desarrolle síntomas de los cuales podría no darse cuenta por sí solo.

→ 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).

La 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 la cara, los labios, la boca o la 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 Vumerity y llame al médico inmediatamente**

Otros efectos adversos

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

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

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

- mientras se está en tratamiento con Vumerity es muy frecuente que los análisis de orina presenten cetonas, unas sustancias que se producen naturalmente en el organismo.
- 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.

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

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

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

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

- proteínas (*albúmina*) en orina (*proteinuria*)
- aumento de las enzimas hepáticas (*ALT, AST*) en sangre

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

- Reacciones alérgicas (*hipersensibilidad*)
- Reducción del número de plaquetas sanguíneas

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

- daño hepático debido a la medicación y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas medido en los análisis de sangre (*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.
- moqueo (*rinorrea*)

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 Vumerity

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 frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

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 Vumerity

El principio activo es fumarato de diroximel.

Cada cápsula contiene 231 mg de fumarato de diroximel.

Los demás componentes son: contenido de la cápsula: copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) tipo A; crospovidona de tipo A; celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidra; citrato de trietilo; talco; estearato de magnesio; cubierta de la cápsula: hipromelosa; dióxido de titanio (E171); cloruro de potasio; carragenina; impresión de la cápsula: óxido de hierro negro (E172), goma laca, hidróxido de potasio.

Aspecto de Vumerity y contenido del envase

Vumerity 231 mg cápsulas duras gastroresistentes son blancas y tienen impreso «DRF 231 mg» en tinta negra.

Vumerity está disponible en envases que contienen 120 o 360 cápsulas (3 x120).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Responsable de la fabricación

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlanda
N37 EA09

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

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

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

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

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Fecha de la última revisión de este prospecto:.

Otras fuentes de información

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