

Venta bajo receta
Industria Argentina

TILMURATO® DIMETILFUMARATO 120 y 240 mg

Cápsula entérica

Cada cápsula de **TILMURATO® 120 mg** contiene: Dimetilfumarato 120 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrat, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Amarillo de quinidina, Amarillo ocaso, Azul Brillante FCF, Gelatina incolora.

Cada cápsula de **TILMURATO® 240 mg** contiene: Dimetilfumarato 240 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina silicificada, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico RL100, Trietilcitrat, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), Talco, Dimeticona, Dióxido de titanio, Gelatina incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros medicamentos del sistema nervioso.

Código ATC: N07XX09.

INDICACIONES

TILMURATO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual Dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la Esclerosis Múltiple no se conoce por completo. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas de Dimetilfumarato parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). Dimetilfumarato ha demostrado aumento de la regulación ("up regulation") de los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el sistema inmunitario: En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Dimetilfumarato y monometilfumarato, el metabolito principal de Dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, Dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la disminución de la regulación ("down regulation") de los perfiles de citocinas proinflamatorias (T_H1, T_H17) y fomentó la producción antiinflamatoria (T_H2). Dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios fase III, 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.

Efecto en el sistema cardiovascular: Dosis únicas de 240 mg o de 360 mg de Dimetilfumarato no afectaron al intervalo QTc cuando se compararon con placebo en un estudio del QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (Estudio 1, con 1234 pacientes y Estudio 2, con 1417 pacientes) en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR). Los pacientes con formas progresivas de Esclerosis Múltiple no fueron incluidos en estos estudios. Se demostró la eficacia (ver **Tabla 1**) y seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) que oscilaban entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una resonancia magnética (RM) cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El Estudio 2 contenía un comparador de referencia, acetato de glatiramer enmascarado para el evaluador (es decir, el médico/investigador del estudio que evaluaba la respuesta al tratamiento del estudio estaba en condiciones de ciego).

En el Estudio 1 los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 39 años de edad, 7,0 años de duración de la enfermedad y puntuación de 2,0 en la escala EDSS. Además, un 16% de los pacientes presentaba una puntuación EDSS > 3,5; un 28% tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 42% había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM, un 36% de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1,4).

En el Estudio 2 los pacientes presentaban las siguientes medianas de valores de las características basales: 37 años de edad, 6,0 años de duración de la enfermedad, puntuación EDSS de 2,5. Además, un 17% de los pacientes presentaba una puntuación EDSS > 3,5; un 32% tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 30% había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM un 45% de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 2,4).

En comparación con el placebo, los pacientes tratados con Dimetilfumarato presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración en el estudio 1, proporción de pacientes con recaídas a los 2 años, y en el criterio principal de valoración en el estudio 2, tasa anualizada de brotes a los 2 años. La tasa anualizada de brotes para el acetato de glatiramer fue de 0,286 frente a la del placebo que fue de 0,401 en el Estudio 2, lo que corresponde a una reducción del 29% (p=0,013), que es consistente con la información de prescripción aprobada.

Tabla 1: Resultados principales de los Estudios 1 y 2

	ESTUDIO 1		ESTUDIO 2		
	Placebo	DIMETILFUMARATO 240 mg dos veces al día	Placebo	DIMETILFUMARATO 240 mg dos veces al día	Acetato de glatiramer
Variables clínicas					
Nº de pacientes	408	410	363	359	350
Tasa anualizada de brotes	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Razón de tasa (IC del 95%)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporción con recaídas	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razón de riesgo (IC del 95%)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128*	0,156*
Razón de riesgo (IC del 95%)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0,169	0,128*	0,125	0,078*	0,108*
Razón de riesgo (IC del 95%)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Variables clínicas de RM*					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número medio de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Razón media de lesiones (IC del 95%)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número medio de lesiones con Gd a los 2 años	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razón de posibilidades (IC del 95%)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Número medio de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Razón media de lesiones (IC del 95%)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

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

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad

Se observó un efecto de tratamiento consistente en los brotes en un subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, aunque no se ha establecido claramente el efecto en la progresión de la discapacidad, confirmada a los 3 meses. Debido al diseño de los estudios, la elevada actividad de la enfermedad se definió como:

- 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 Estudio 1; n=51 en Estudio 2); o
- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado de tratamiento (al menos un año de tratamiento) con interferón beta, que han tenido al menos 1 brote en el año anterior mientras estaban en tratamiento, y que presentan al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gd, o pacientes que el año anterior hayan presentado una tasa de brotes igual o mayor en comparación con los 2 años previos (n=177 en Estudio 1; n=141 en Estudio 2).

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

El T_{max} de monometilfumarato es de 2 a 2,5 horas. Como la cápsula de Dimetilfumarato contiene microtabletas, que están protegidas por una película entérica, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). Tras la administración de 240 mg dos veces con alimentos, C_{max} fue de 1,72 mg/l y la exposición global (AUC) fue de 8,02 h.mg/l en los pacientes con Esclerosis Múltiple. En general, la C_{max} y el AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg). Se administraron dos dosis de 240 mg con 4 horas de diferencia como parte de un régimen de administración de tres veces al día a pacientes con Esclerosis Múltiple. Esto dio lugar a una acumulación mínima de exposición que produjo un aumento de la mediana de C_{max} del 12% en comparación con la administración dos veces al día (1,72 mg/l con dos veces al día en comparación con 1,93 mg/l con tres veces al día) sin ninguna

implicación de seguridad.

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición de Dimetilfumarato. Sin embargo, Dimetilfumarato debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad con respecto a las reacciones adversas de rubefacción o gastrointestinales (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Distribución

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

Metabolismo y Excreción

En seres humanos, Dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1% de la dosis como Dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, que están en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Se produce un metabolismo adicional mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ¹⁴C-Dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano.

Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometilfumarato.

El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

Eliminación

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

La semivida terminal del monometilfumarato es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilfumarato circulante a las 24 horas en la mayoría de los pacientes. Con dosis múltiples de Dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del monometilfumarato.

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Dimetilfumarato.

Población geriátrica: No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Población pediátrica: No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

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

Insuficiencia hepática: Dado que Dimetilfumarato 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad. La dosis inicial recomendada de **TILMURATO®** es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

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

TILMURATO® se debe tomar con alimentos (ver **FARMACOCINÉTICA, Absorción**). En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de **TILMURATO®** con alimentos puede mejorar la tolerabilidad (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dimetilfumarato en niños y adolescentes de 10 a 18 años. No se dispone de datos. No existe una recomendación de uso específica para Dimetilfumarato en niños menores de 10 años con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

Modo de administración

TILMURATO® se administra por vía oral. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de las microtabletas evita los efectos irritantes en el intestino.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Dimetilfumarato (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y de la función hepática (por ejemplo ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Dimetilfumarato puede reducir los recuentos de linfocitos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes tratados con Dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia prolongada grave (ver **REACCIONES ADVERSAS**). No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato, se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses), que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos resulta estar por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato.

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Dimetilfumarato en los pacientes con recuentos linfocitarios < 0,5 x 10⁹/l que persistan durante más de 6 meses. Se debe reconsiderar con el paciente la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta otras opciones terapéuticas disponibles. Como parte de esta reconsideración, se pueden incluir los factores clínicos y la evaluación de los análisis de laboratorio y de las pruebas de imagen. Si se continúa el tratamiento a pesar de un recuento linfocitario persistente < 0,5 x 10⁹/l, se recomienda intensificar el control (ver **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, LMP** más abajo). Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales. Una vez establecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con Dimetilfumarato después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

Resonancia Magnética (RM)

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

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han producido casos de LMP con Dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia grave y prolongada. La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave. Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza la prueba del VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Asimismo se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Dimetilfumarato. Se desconoce la contribución del tratamiento previo con inmunosupresores al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Dimetilfumarato, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM.

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

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

Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave, y por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Rubefacción

En los ensayos clínicos un 34% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada.

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción grave que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS**).

Infecciones

En estudios fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60% con Dimetilfumarato frente a un 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con Dimetilfumarato frente a un 2% con placebo) fue similar en ambos grupos de pacientes. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios < 0,8 x 10⁹/L o < 0,5 x 10⁹/L. En los ensayos para la EM controlados con placebo, los recuentos linfocitarios medios durante el tratamiento con Dimetilfumarato disminuyeron aproximadamente un 30% con respecto al valor basal al año de tratamiento, para luego estabilizarse (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los recuentos linfocitarios medios permanecieron en los límites normales. Se observaron casos de recuentos linfocitarios < 0,5 x 10⁹/l en < 1% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. En los estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 2% de los pacientes presentó un recuento linfocitario < 0,5 x 10⁹/l durante al menos seis meses. En estos pacientes, la mayoría de los recuentos linfocitarios permaneció < 0,5 x 10⁹/l al continuar el tratamiento.

Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia grave y prolongada, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (consultar la subsección anterior sobre la LMP para más información).

Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con Dimetilfumarato y se deberán evaluar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con Dimetilfumarato para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

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

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con Dimetilfumarato no se ha estudiado. Se desconoce si el

tratamiento con Dimetilfumarato puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Dimetilfumarato a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

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

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

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre Dimetilfumarato y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con Esclerosis Múltiple, interfirieron beta-1a intramuscular y acetato de glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético de Dimetilfumarato.

En un estudio en voluntarios sanos, la administración de 325 mg (o equivalente) de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Dimetilfumarato durante 4 días de administración, no alteró el perfil farmacocinético de Dimetilfumarato y redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción. No obstante, no se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la rubefacción. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Dimetilfumarato (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**).

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

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a Dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas sin diluir (con un volumen de alcohol superior al 30%) puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de Dimetilfumarato y por lo tanto al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre Dimetilfumarato y los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con anticonceptivos orales. Aunque no se espera que haya interacciones, se deben considerar medidas anticonceptivas no hormonales con Dimetilfumarato (ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Dimetilfumarato en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad**). No se recomienda utilizar Dimetilfumarato durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**). Dimetilfumarato 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 Dimetilfumarato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: No hay datos sobre los efectos de Dimetilfumarato en la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que Dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas descritas a continuación en *Toxicología* y en *Toxicidad para la reproducción* no se observaron en los estudios clínicos, pero se detectaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos.

Mutagénesis

Dimetilfumarato y monometilfumarato dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). Dimetilfumarato dio negativo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en la rata.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de Dimetilfumarato de hasta 2 años en ratones y ratas. Se administró Dimetilfumarato por vía oral a dosis de 25, 75, 200 y 400 mg/kg/día a ratones, y a dosis de 25, 50, 100 y 150 mg/kg/día a ratas. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 3 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

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

Toxicología

Se realizaron estudios preclínicos en roedores, conejos y monos con una suspensión de Dimetilfumarato (Dimetilfumarato en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,8%) administrada por sonda nasogástrica. El estudio crónico en perros se realizó con la administración oral de cápsulas de Dimetilfumarato.

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de Dimetilfumarato en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). Se observó atrofia cortical en los perros y monos, y necrosis de células individuales y fibrosis intersticial en monos que recibieron dosis orales diarias de Dimetilfumarato durante 12 meses, a dosis 6 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC.

Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 6 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Los hallazgos en el ante estómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoide en los estudios de 3 meses o más de duración. El anteestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

La administración oral de Dimetilfumarato a ratas macho a dosis de 75, 250 y 375 mg/kg/día antes y durante el apareamiento no produjo ningún efecto en la fertilidad de los machos ni siquiera con la dosis más alta analizada (al menos 2 veces la dosis recomendada en base al AUC). La administración oral de Dimetilfumarato a ratas hembra a dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, indujo una reducción en el número de fases estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diestro prolongado con la dosis más alta analizada (11 veces la dosis recomendada en base al AUC). Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que Dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternas de 0,48 a 0,64 y 0,1 respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de Dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de Dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el período de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos).

La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embrionario y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al AUC.

La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías de la generación F1 y retrasos en la maduración sexual en los machos F1 con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías F1. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Dimetilfumarato fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Dimetilfumarato. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $> 1\%$) en los pacientes tratados con Dimetilfumarato fueron rubefacción (3%) y acontecimientos gastrointestinales (4%). En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2468 pacientes recibieron Dimetilfumarato con un seguimiento durante períodos de hasta 4 años y una exposición total equivalente a 3588 persona/año. Aproximadamente 1056 pacientes recibieron más de 2 años de tratamiento con Dimetilfumarato. La experiencia en los ensayos clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que en los pacientes tratados con placebo, se presentan en la siguiente **Tabla 2**. Estos datos proceden de 2 ensayos clínicos pivotales fase III, doble ciego, controlados con placebo y con un total de 1529 pacientes tratados con Dimetilfumarato durante un período de hasta 24 meses con una exposición total de 2371 persona-año (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Las frecuencias descritas en la siguiente tabla se basan en 769 pacientes tratados con 240 mg de Dimetilfumarato dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas se presentan utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
	Prurito	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Proteinuria	Frecuente
	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albumina presente en orina	Frecuente
	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

Tabla 2: Tabla de Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción: En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato 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, picazón y sensación de quemazón). Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con 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, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS**).

Acontecimientos 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 los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Transaminasas hepáticas: Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas en los estudios controlados con placebo. En la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran < 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con 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. No se produjo ningún aumento de las transaminasas ≥ 3 veces el LSN simultáneamente con un aumento de bilirrubina > 2 veces el LSN. 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.

Reacciones adversas renales: La incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (9%) en comparación con el placebo (7%) en los estudios controlados con placebo. La incidencia general de acontecimientos adversos renales y urinarios fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato y con placebo. No se notificaron casos de insuficiencia renal grave. En el análisis de orina, el porcentaje de pacientes con valores de proteína de $1 +$ o superiores fue similar en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (43%) y con placebo (40%). Por lo general, la proteinuria observada en los análisis de laboratorio no fue de carácter progresivo. En comparación con los pacientes tratados con placebo, se observó que la filtración glomerular estimada (FGe) aumenta en los pacientes tratados con Dimetilfumarato, incluidos los pacientes con 2 casos consecutivos de proteinuria ($\geq 1+$).

Reacciones adversas hematológicas: En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes ($> 98\%$) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con Dimetilfumarato, el número medio de linfocitos disminuyó 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 número de linfocitos $< 0,5 \times 10^9/l$ en $< 1\%$ de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Se observó un número de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$ en un paciente tratado con Dimetilfumarato y en ningún paciente tratado con placebo. La incidencia de infecciones (58% frente al 60%) y de infecciones graves (2% frente al 2%) fue similar en los pacientes tratados con placebo o con Dimetilfumarato. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos $< 0,8 \times 10^9/l$ o $< 0,5 \times 10^9/l$. Se observó un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

Anomalías de laboratorio: En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina ($1+$ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con 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 (PTH) 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C protegido de la luz.

PRESENTACIÓN

TILMURATO® 120 mg / Dimetilfumarato, Cápsula entérica:

Envases conteniendo 14 cápsulas entéricas.

TILMURATO® 240 mg / Dimetilfumarato, Cápsula entérica:

Envases conteniendo 56 ó 60 cápsulas entéricas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTÉ MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.110

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.