

Tilmurato

Dimetilfumarato 120 y 240 mg



CÁPSULAS ENTÉRICAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada capsula entérica de ***TILMURATO 120 mg*** contiene: Dimetilfumarato 120 mg
Excipientes: azúcar esferas, povidona, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40, copolímero del ácido metacrílico tipo A, ftalato de dibutilo, capsula de gelatina
Cada capsula entérica de ***TILMURATO 240 mg*** contiene: Dimetilfumarato 240 mg
Excipientes: azúcar esferas, povidona, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40, copolímero de ácido metacrílico tipo A, ftalato de dibutilo, capsula de gelatina

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Productos Otros medicamentos del sistema nervioso.
Código ATC: N07XX09.

INDICACIONES

TILMURATO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con Esclerosis Múltiple remitente recurrente (EMRR)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ***TILMURATO*** debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de lo esclerosis múltiple.

Posología

La posología recomendada de ***TILMURATO*** es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis se debe incrementar a la dosis recomendada de mantenimiento de 240 mg dos veces al día.
Una reducción de dosis temporaria a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. Dentro de las 4 semanas se debería reanudar la dosis de 240 mg dos veces al día. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con ***TILMURATO*** en pacientes que no toleren la reanudación de la dosis de mantenimiento.

TILMURATO se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de ***TILMURATO*** con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Dosis olvidada

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

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con Dimetilfumarato la exposición de pacientes de 55 años y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad.

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ajustes de la dosis.

No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos de 13 años y mayores.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados, no se puede hacer una recomendación posológica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dimetilfumarato en niños menores de 10 años. No hay datos disponibles.

Análisis de sangre antes del inicio del tratamiento

Se debe realizar un hemograma completo, incluido un recuento de linfocitos, y un hepatograma antes de iniciar el tratamiento.

Modo de administración

TILMURATO se administra por vía oral. La cápsula de ***TILMURATO*** se debe tragar entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de esta, ya que el recubrimiento entérico de los microgránulos evita los efectos irritantes en el tracto gastrointestinal.

Forma de administración

Vía oral

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema. Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Análisis de sangre/laboratorio

Función renal

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los estudios clínicos en pacientes tratados con Dimetilfumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes, después de 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento y cada 6 a 12 meses a partir de entonces, o según esté clínicamente indicado.

Función hepática

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 total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser de unos días, de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Linfocitos

Los pacientes tratados con ***TILMURATO*** pueden desarrollar linfopenia. Antes de iniciar el tratamiento con ***TILMURATO***, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos.

Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento.

No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuento de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar estos pacientes. El tratamiento no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (RL < 0,5 × 10⁹/l).

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses. Debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP, se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender del tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios < 0,5 × 10⁹/l) que persistan durante más de 6 meses.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos de ≥ 0,5 × 10⁹/l y < 0,8 × 10⁹/l durante más de 6 meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Dimetilfumarato.
- 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.

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

Resonancia Magnética (RM)

Antes de iniciar el tratamiento con ***TILMURATO***, 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 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 en pacientes con EM tratados con Dimetilfumarato. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro 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 (RL 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 Dimetilfumarato. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento
- descensos notables en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+, que son importantes para la defensa inmunológica, y
- tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador previo.

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 EM o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con ***TILMURATO*** y realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de 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 atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su familia o persona que lo cuida acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Asimismo, se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Si un paciente desarrolla LMP, el tratamiento con Dimetilfumarato se debe suspender permanentemente.

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. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Dimetilfumarato.

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

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

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.

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.

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. Los datos procedentes de estudios en voluntarios sanos sugieren que la rubefacción asociada al uso 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. En dos estudios en voluntarios sanos se redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción durante el periodo de administración.

En ensayos clínicos 3 pacientes de un total de 2.560 tratados con Dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción grave que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estas reacciones adversas no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero si requirieron hospitalización.

Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de presentar reacciones de rubefacción graves.

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxia/reacción anafiláctica tras la administración de Dimetilfumarato durante el tratamiento. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. 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 discontinúen el tratamiento con ***TILMURATO*** y busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema. El tratamiento no se debe reanudar.

Infecciones

En estudios de fase 3, 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. Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de Dimetilfumarato, si un paciente desarrolla una infección, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Dimetilfumarato y se deben reevaluar los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento con Dimetilfumarato para que notifiquen los síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato hasta que la infección o infecciones remitan.

No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos linfocitarios < 0,8 × 10⁹/l o < 0,5 × 10⁹/l. Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

Infecciones por herpes zóster

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

Inicio del tratamiento

El tratamiento se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi asociado a un medicamento que contiene Dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi o la interrupción del tratamiento con Dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de glucemia), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poluria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente puede producirse osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones con otros medicamentos

Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o con corticosteroides

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.

Vacunas

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con Dimetilfumarato. En un ensayo clínico en el que participaron un total de 71 pacientes con 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 (neointígeno), 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 Dimetilfumarato. 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.

Otros derivados del ácido fumárico

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

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

Efectos de otras sustancias en el Dimetilfumarato

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

En 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, 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 riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Dimetilfumarato en pacientes con EMRR. No se ha estudiado el uso continuo a largo plazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico.

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (p. ej., proteinuria) en pacientes que toman Dimetilfumarato.

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a Dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. Después de tomar Dimetilfumarato, se debe evitar durante la primera hora el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas (con un volumen de alcohol superior al 30 %), ya que el alcohol puede dar lugar a un aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

Efectos del Dimetilfumarato en otras sustancias

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (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 Dimetilfumarato tenga un efecto sobre su exposición.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1.000 embarazos) basado en un registro de embarazos y los informes espontáneos poscomercialización.

En el registro de exposición a Dimetilfumarato durante el embarazo se documentaron 289 embarazos, recopilados prospectivamente en pacientes con esclerosis múltiple expuestas al Dimetilfumarato. La mediana de la duración de la exposición al Dimetilfumarato fue de 4,6 semanas de gestación, con exposición limitada después de la sexta semana de gestación (44 embarazos). La exposición al Dimetilfumarato durante los primeros meses del embarazo indica que no se han observado malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal, en comparación con la población general. Se desconoce el riesgo de una exposición más prolongada al Dimetilfumarato de la exposición en los últimos meses del embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Dimetilfumarato durante el embarazo. 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 del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Dimetilfumarato en la fertilidad humana.

Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

Dimetilfumarato y fumarato de monometilo dieron negativo en una serie de ensayos *in vitro* (Test de Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). Fumarato de monometilo 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, 100, 150 y 150 mg/kg/día a ratas.

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

Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los 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 humanos.

Toxicología

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

Se observaron cambios en los riñones después de la administración oral repetida de Dimetilfumarato en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial de los túbulos renales, indicadora de lesión, en todas las especies. Se observó hiperplasia tubular renal en ratas con administraciones permanentes (estudio de 2 años). En perros que recibieron dosis orales diarias de Dimetilfumarato durante 11 meses, se observó el margen calculado para la atrofia cortical a dosis 3 veces la dosis recomendada basada en el AUC. En monos que recibieron dosis orales diarias de Dimetilfumarato durante 12 meses, se observó necrosis de células individuales a dosis 2 veces la dosis recomendada basada en el AUC. Se observó fibrosis intersticial y atrofia cortical a dosis 6 veces la dosis recomendada basada en el AUC. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

En las ratas y los perros se observó degeneración del epitelio seminífero de los testículos. Se observaron estos hallazgos con aproximadamente la dosis recomendada en ratas y con 3 veces la dosis recomendada en perros (en base al AUC). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Los hallazgos en el anteestómago de ratones y ratas fueron hiperplasia epidermoide e hiperqueratosis; inflamación; y papiloma y carcinoma epidermoides en los estudios de 3 meses o más de duración. El anteestómago de los ratones y las ratas no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

Se ha demostrado que el Dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos, con razones de concentraciones plasmáticas fetales a maternas de 0,48 a 0,64 y 0,1, respectivamente. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de Dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de Dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos). La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 75 y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis dio lugar a embrioletalidad y un menor peso corporal en las madres con la dosis más alta estudiada. El AUC plasmático del MMF a la dosis sin efecto es de aproximadamente 5 veces la observada en humanos a la dosis recomendada en humanos.

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 aumento de la letalidad, a un menor peso corporal, retrasos en la maduración sexual en crías machos y hembras y disminución del peso testicular a la dosis más alta estudiada. Se observó deficiencia neuroconductual con todas las dosis. No se identificó ninguna dosis sin efecto respecto de la toxicidad del desarrollo. La dosis más baja estudiada se asoció con un AUC plasmático del MMF inferior que la observada en humanos a la dosis recomendada en humanos.

Toxicidad en animales jóvenes

Dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes con administración oral diaria de Dimetilfumarato desde el día posnatal (DPN) 28 hasta el DPN 90 a 93 (equivalente a aproximadamente la edad de 3 años o más en humanos) revelaron toxicidades de órganos diana similares en el riñón y el preestómago, tal como se observó en animales adultos. En el primer estudio, Dimetilfumarato no afectó al desarrollo, al comportamiento neurológico ni a la fertilidad de los machos o las hembras hasta la dosis más alta de 140 mg/kg/día (aproximadamente 4,6 veces la dosis recomendada en humanos, según datos limitados del AUC en pacientes pediátricos). Asimismo, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores y accesorios de los machos hasta la dosis más alta de Dimetilfumarato de 375 mg/kg/día en el segundo estudio en ratas macho jóvenes (unas 15 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada). Sin embargo, se observó una disminución del contenido y de la densidad mineral ósea en el fémur y en las vértebras lumbares en ratas macho jóvenes. También se observaron cambios en la densitometría ósea en ratas jóvenes tras la administración oral de fumarato de diroximel, otro éster fumárico que se metaboliza para formar el mismo metabolito activo, fumarato de monometilo, *in vivo*. El NOAE en los cambios en la densitometría en ratas jóvenes es aproximadamente 1,5 veces la presunta AUC a la dosis pediátrica recomendada. Es posible que los efectos óseos estén relacionados con un menor peso corporal, pero no puede descartarse la implicación de un efecto directo. Los hallazgos óseos son de relevancia limitada para los pacientes adultos. Se desconoce la relevancia para los pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que ***TILMURATO*** afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos hepatobiliares	Aumento de Aspartato aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de Alanina aminotransferasa	Frecuente
	Daño hepático inducido por el medicamento	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albúmina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34 % frente al 4 %) y sofocos (7 % frente al 2 %) fue mayor en los pacientes tratados con Dimetilfumarato que en los tratados con placebo. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (p. ej., 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 eventos 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.

Reacciones adversas gastrointestinales

La incidencia de eventos gastrointestinales (p. ej., 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 placebo, respectivamente. Las reacciones adversas gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes), por lo general disminuyeron con el tiempo en pacientes tratados con Dimetilfumarato en comparación con placebo. Los eventos 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 eventos gastrointestinales. La incidencia de los eventos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato.

Función hepática

Según los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, los niveles de las transaminasas hepáticas eran < 3 veces el LSN. La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con 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.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (> 98 %) tenían recuentos de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con 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 × 10⁹/l en < 1 % de los pacientes tratados con placebo y en 6 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Se observó un recuento linfocitario < 0,2 × 10⁹/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 × 10⁹/l). Se observó linfopenia leve (recuentos de ≥ 0,8 × 10⁹/l a < 0,91 × 10⁹/l) en el 28 % de los pacientes; linfopenia moderada (recuentos de ≥ 0,5 × 10⁹/l a < 0,8 × 10⁹/l) persistente durante, al menos, seis meses en el 11 % de los pacientes; y linfopenia grave (recuentos < 0,5 × 10⁹/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 × 10⁹/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 T CD4+ disminuyeron moderadamente (recuentos de ≥ 0,2 × 10⁹/l a < 0,4 × 10⁹/l) o gravemente (< 0,2 × 10⁹/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 × 10⁹/l y un 25 % de pacientes con recuentos de < 0,1 × 10⁹/l. En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Dimetilfumarato con recuentos de linfocitos por debajo del LIN fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Con la administración de Dimetilfumarato se han notificado casos de infecciones por VJC, causante de LMP. La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave. En uno de los ensayos clínicos, 1 paciente que recibía Dimetilfumarato desarrolló LMP en el contexto de linfopenia grave prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente < 0,5 × 10⁹/l por 3,5 años), con un desenlace mortal. Durante la experiencia poscomercialización, también se produjeron casos de LMP en presencia de linfopenia leve a moderada (> 0,5 × 10⁹/l a < LIN, definido por el rango de referencia del laboratorio local). En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a < 0,1 × 10⁹/l, mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de < 0,05 a 0,5 × 10⁹/l) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia (< 0,5 × 10⁹/l a < LIN). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+. La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Dimetilfumarato. Sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes > 50 años.

Infecciones por herpes zóster

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con Dimetilfumarato. En el estudio de extensión a largo plazo, en el cual 1.736 pacientes de EM fueron tratados, aproximadamente un 5 % presentó uno o más episodios de herpes zóster, de los cuales el 42 % fueron leves, el 55 % fueron moderados y el 3 % fueron graves. El tiempo transcurrido desde la primera dosis de Dimetilfumarato hasta la aparición, osciló entre aproximadamente 3 meses y 10 años. Cuatro pacientes presentaron acontecimientos graves, que remitieron en todos los casos. La mayoría de sujetos, incluidos los que presentaron una infección por herpes zóster grave, tuvieron un recuento linfocitario por encima del límite inferior normal. En la mayoría de los sujetos con recuentos linfocitarios simultáneos por debajo del LIN, la linfopenia fue de moderada a grave. Durante la experiencia poscomercialización, la mayoría de casos de infección por herpes zóster no fueron graves y se resolvieron con el tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre los recuentos absolutos de linfocitos (ALC) en pacientes con infección por herpes zóster durante la experiencia poscomercialización. Sin embargo, cuando se notificó, la mayoría de los pacientes presentaron linfopenia moderada (≥ 0,5 × 10⁹/l a < 0,8 × 10⁹/l) o grave (< 0,5 × 10⁹/l a 0,2 × 10⁹/l)

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 estudios 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.

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

Población pediátrica

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

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

- Se notificó cefalea en un 28 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato frente a un 36 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.
- Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato frente a un 31 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor abdominal y los vómitos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con Dimetilfumarato.
- Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato frente a un 11 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a. Entre ellos, el dolor orofaríngeo y la tos fueron los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia con Dimetilfumarato.
- Se notificó dismenorrea en un 17 % de los pacientes tratados con Dimetilfumarato frente a un 7 % en los pacientes tratados con interferón beta-1a.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual Dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la EM no se conoce por completo. Los estudios preclínicos indican que la respuesta farmacodinámica de Dimetilfumarato parece estar mediada por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). Dimetilfumarato ha demostrado ser regular al alza de los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (p. ej., NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato presentó propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Dimetilfumarato y l fumarato de monometilo, el metabolito principal del fumarato de dimetilo redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, Dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la disminución de la regulación de los perfiles de citocinas proinflamatorias (T_H1, T_H17) y estimuló la producción antiinflamatoria (T_H2). Dimetilfumarato demostró actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios Fase 3, tras el tratamiento con Dimetilfumarato, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio del 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó. En estos estudios, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN, 0,9 × 10⁹/l) fueron monitorizados hasta la recuperación de los recuentos de linfocitos al LIN.

La Figura 1 muestra la proporción de pacientes que se estima que alcanzan el LIN según el método de Kaplan-Meier sin linfopenia grave prolongada. La línea de base de la recuperación (LBR) se definió como el último recuento absoluto de linfocitos (ALC) durante el tratamiento antes de la interrupción del tratamiento. La proporción estimada de pacientes cuyos recuentos de linfocitos se recuperaron hasta el LIN (ALC ≥ 0,9 × 10⁹/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 (0,9 × 10⁹/l) respecto de la línea de base de la recuperación (LBR)

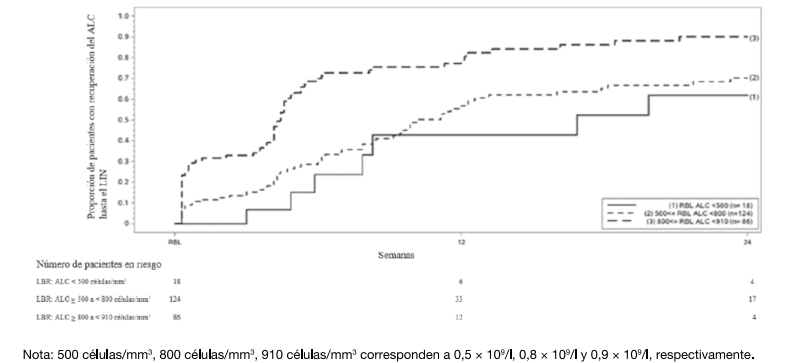


Tabla 2: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia leve en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

Número de pacientes con linfopenia leve* 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)

*Pacientes con ALC < 0,9 × 10⁹/l y ≥ 0,8 × 10⁹/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Tabla 3: Método de Kaplan-Meier; proporción estimada de pacientes que alcanzan el LIN, con linfopenia moderada en la línea de base de la recuperación (LBR), excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada

Número de pacientes con linfopenia moderada* 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)

*Pacientes con ALC < 0,8 × 10⁹/l y ≥ 0,5 × 10⁹/l 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* 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)

*Pacientes con ALC < 0,5 × 10⁹/l en la LBR, excluidos los pacientes con linfopenia grave prolongada.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 2 años de duración (Estudio 1, con 1.234 pacientes y Estudio 2, con 1.417 pacientes) en pacientes con EMRR. Los pacientes con formas progresivas de Esclerosis Múltiple no fueron incluidos en estos estudios.

Se demostró la eficacia (ver Tabla 5) y seguridad en los pacientes con puntuaciones en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) entre 0 y 5, ambos inclusive, que habían experimentado al menos una recaída durante el año anterior a la aleatorización o se habían sometido, en las 6 semanas previas a la aleatorización, a una RM cerebral que demostraba al menos una lesión captante de gadolinio (Gd+). El Estudio 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, duración de la enfermedad 7,0 años y puntuación en la escala EDSS de 2,0. Además, un 16 % de los pacientes presentaba una puntuación EDSS > 3,5; un 28 % tuvo ≥ 2 brotes el año anterior y un 42 % había recibido anteriormente otros tratamientos aprobados para la EM. En la cohorte de RM, un 36 % de los participantes presentaba lesiones Gd+ al inicio del estudio (número medio de lesiones Gd+: 1,4).

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

En comparación con placebo, los pacientes tratados con Dimetilfumarato presentaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en la variable primaria de valoración en el Estudio 1, proporción de pacientes con recaídas a los 2 años, y en la variable primaria de valoración en el Estudio 2, tasa anualizada de brotes a los 2 años.

Tabla 5: Resultados clínicos y de RM 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 (Rate ratio) (IC del 95 %)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporción con recaídas	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128*	0,156*
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas	0,169	0,128*	0,125	0,078*	0,108*
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Variables clínicas de RM*					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número medio (mediana) de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 a lo largo de 2 años	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Razón media de lesiones (IC del 95 %)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Número medio (mediana) de lesiones con Gd a los 2 años	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razón de posibilidades (Odds ratio) (IC del 95 %)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Número medio (mediana) de lesiones hipointensas nuevas en T1 a lo largo de 2 años	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Razón media de lesiones (IC del 95 %)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

*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

En un estudio de extensión abierto no controlado de 8 años de duración (Estudio 3) se incluyeron 1.736 pacientes con EMRR aptos para participar procedentes de los estudios pivotaes (Estudio 1 y Estudio 2). 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 %) fue tratada durante 6 años o más. 501 pacientes fueron tratados de forma continua con Dimetilfumarato 240 mg dos veces al día en los 3 estudios y 249 pacientes, tratados previamente con placebo en los Estudio 1 y Estudio 2, recibieron el tratamiento con 240 mg dos veces al día en el Estudio 3. Los pacientes que recibieron el tratamiento dos veces al día de forma continua fueron tratados durante un máximo de 12 años.

Durante el Estudio 3, más de la mitad de 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 tasa anualizada de brotes ajustada fue de 0,187 (IC del 95 %: 0,156, 0,224) en los Estudio 1 y Estudio 2, y de 0,141 (IC del 95 %: 0,119, 0,167) en el Estudio 3. Para los pacientes tratados previamente con placebo, la tasa anualizada de brotes ajustada disminuyó de 0,330 (IC del 95 %: 0,266, 0,408) en los Estudio 1y Estudio 2 a 0,149 (IC del 95 %: 0,116, 0,190) en el Estudio 3.

En el Estudio 3, la mayoría de los pacientes (> 75 %) no presentó una progresión de la discapacidad confirmada (medida como progresión de la discapacidad sostenida a los 6 meses). Los resultados agrupados de los tres estudios demostraron que los pacientes tratados con Dimetilfumarato tuvieron tasas constantes y bajas de progresión de la discapacidad confirmada con un ligero aumento de las puntuaciones medias de la EDSS en todo el Estudio 3. Las evaluaciones de RM (hasta el año 6, incluyendo 752 pacientes que habían sido incluidos previamente en la cohorte de RM de los Estudio 1 y Estudio 2) mostraron que la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90 %) no tenía lesiones captantes de gadolinio (Gd+). A lo largo de los 6 años, el número medio anual ajustado de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 y nuevas en T1 permaneció bajo.

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad

En los Estudio 1 y Estudio 2, se observó un efecto de tratamiento consistente en los brotes en un subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, aunque no se ha establecido claramente el efecto en la progresión de la discapacidad, confirmada a los 3 meses. Debido al diseño de los estudios, la elevada actividad de la enfermedad se definió como sigue:

- pacientes con 2 o más brotes en un año y con una o más lesiones cerebrales captantes de gadolinio (Gd+) en la RM (n = 42 en 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).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato en EMRR pediátrica se evaluaron en un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y con control activo (interferón beta-1a) en pacientes con EMRR de 10 a menores de 18 años. Ciento cincuenta pacientes fueron aleatorizados a Dimetilfumarato (240 mg dos veces al día por vía oral) o a interferón beta-1a (30 µg una vez por semana por vía intramuscular) durante 96 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes sin lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. La variable secundaria principal fue el número de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM cerebrales en la semana 96. Se presentan estadísticas descriptivas, ya que no se planeó previamente ninguna hipótesis confirmatoria para la variable primaria.

El porcentaje de pacientes en la población ITT (intención de tratar) sin lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en las RM en la semana 96 en relación con el valor inicial fue del 12,8 % en el grupo de Dimetilfumarato frente al 2,8 % en el grupo de interferón beta-1a. La media del número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en la semana 96 en relación con el valor inicial, ajustado por el número inicial de lesiones en T2 y la edad (población ITT excluidos los pacientes sin mediciones de RM), fue de 12,4 en el grupo de Dimetilfumarato y de 32,6 en el grupo de interferón beta-1a.

La probabilidad de recaída clínica fue del 34 % en el grupo de Dimetilfumarato y del 48 % en el grupo de interferón beta-1a al final del periodo del estudio abierto de 96 semanas.

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 13 a menos de 18 años) que recibieron Dimetilfumarato fue cualitativamente consistente con el observado previamente en los pacientes adultos.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

FARMACOCINÉTICA

Dimetilfumarato administrado por vía oral presenta una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su metabolito activo, el fumarato de monometilo, 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 plasmáticas del fumarato de monometilo. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en pacientes con EM y en voluntarios sanos.

Absorción

El T_{max} de fumarato de monometilo es de 2 a 2,5 horas. Como la cápsula de Dimetilfumarato contiene microgránulos, que están protegidos por un recubrimiento entérico, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). Tras la administración de 240 mg dos veces al día con alimentos, la C_{max} de fumarato de monometilo fue de 1,72 mg/l y la exposición global (AUC) fue de 8,02 h