

ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso de VUMERITY® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para VUMERITY.

VUMERITY® (diroximel fumarate) cápsulas de liberación prolongada, para uso oral.
Aprobación inicial en EE. UU.: 2013

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones, Reacciones gastrointestinales graves (5.7) 12/2023

INDICACIONES Y USO

VUMERITY está indicado para el tratamiento en adultos de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Se deberán realizar análisis de sangre antes de comenzar un tratamiento con VUMERITY (2.1)
- Dosis inicial: 231 mg dos veces al día, por vía oral, durante 7 días (2.2)
- Dosis de mantenimiento después de los 7 días: 462 mg (administrados en dos cápsulas de 231 mg) dos veces al día, por vía oral (2.2)
- Trague las cápsulas de VUMERITY enteras e intactas. No las triture ni las mastique, ni espolvoree el contenido de la cápsula sobre alimentos (2.3)
- Evite la administración de VUMERITY con una comida/merienda alta en grasas y calorías (2.3)
- Evite la administración conjunta de VUMERITY con alcohol (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de liberación prolongada: 231 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al diroximel fumarate, al dimethyl fumarate, o a alguno de los excipientes de VUMERITY (4)
- Administración conjunta con dimethyl fumarate (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema: Suspenda y no reinicie el tratamiento con VUMERITY si se presentan las siguientes afecciones. (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): suspender el tratamiento con VUMERITY al primer signo o síntoma que sugiera LMP. (5.2)
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves: considere la posibilidad de suspender VUMERITY en casos de infección grave hasta que la infección se haya resuelto. (5.3)
- Linfopenia: obtenga un hemograma completo (CBC, en inglés) que incluya un recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento con VUMERITY, después de 6 meses, y posteriormente cada 6-12 meses. Considere la interrupción de VUMERITY si el recuento de linfocitos <0.5 x 10⁹/L persiste por más de seis meses. (5.4)
- Daño hepático: obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes de iniciar VUMERITY y durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Suspenda VUMERITY si se sospecha daño hepático clínicamente significativo inducido por VUMERITY. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia para dimethyl fumarate [que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY] ≥10 % y ≥2 % más que el placebo) fueron rubor o enrojecimiento de la piel, dolor abdominal, diarrea y náuseas. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen llamando al 1-800-456-2255 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

USO EN GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS

- Embarazo: según los datos obtenidos en animales, podría causar daño fetal. (8.1)
- VUMERITY no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. (8.6)

Consulte 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la ficha técnica aprobada por la FDA.

Actualizado: 09/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento con VUMERITY
 - 2.2 Información sobre dosificación
 - 2.3 Instrucciones para la administración
 - 2.4 Análisis de sangre para evaluar la seguridad luego de iniciar un tratamiento con VUMERITY
 - 2.5 Pacientes con insuficiencia renal
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Anafilaxia y angioedema
 - 5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - 5.3 Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves
 - 5.4 Linfopenia
 - 5.5 Daño hepático
 - 5.6 Rubor o enrojecimiento de la piel
 - 5.7 Reacciones gastrointestinales graves
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia poscomercialización

- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Dimethyl fumarate concomitante
- 8 USO EN GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia renal
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología animal y/o farmacología
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
 - 16.1 Forma de suministro
 - 16.2 Almacenamiento y manejo
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

VUMERITY está indicado para el tratamiento en adultos de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento con VUMERITY

Obtenga lo siguiente antes de comenzar un tratamiento con VUMERITY:

- Un hemograma completo (CBC) que incluya un recuento de linfocitos *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*

2.2 Información sobre dosificación

La dosis inicial para el tratamiento con VUMERITY es de 231 mg dos veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento de 462 mg (administrada en dos cápsulas de 231 mg) dos veces al día por vía oral. Se podrían considerar reducciones temporales de la dosis a 231 mg dos veces al día para las personas que no toleran la dosis de mantenimiento. En un plazo de 4 semanas, se debe reanudar la dosis recomendada de 462 mg dos veces al día. Se debe considerar la interrupción de VUMERITY para pacientes que no pueden tolerar el retorno a la dosis de mantenimiento. La administración de ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la administración de VUMERITY podría reducir la incidencia o la gravedad del rubor o enrojecimiento de la piel *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

2.3 Instrucciones para la administración

Trague las cápsulas de VUMERITY enteras e intactas. No las triture ni las mastique, ni espolvoree el contenido de la cápsula sobre alimentos.

Si se toma con alimentos, evite una comida/merienda alta en grasas y calorías; la comida/merienda no debe contener más de 700 calorías ni más de 30 g de grasas *[consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Evite la administración conjunta de VUMERITY con alcohol *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

2.4 Análisis de sangre para evaluar la seguridad luego de iniciar un tratamiento con VUMERITY

Obtenga un hemograma completo (CBC), que incluya un recuento de linfocitos, 6 meses después de iniciar un tratamiento con VUMERITY y luego cada 6-12 meses a partir de entonces, según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total durante el tratamiento con VUMERITY, según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

2.5 Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

VUMERITY no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [*consulte Uso en grupos de población específicos (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

VUMERITY está disponible en cápsulas duras de liberación prolongada que contienen 231 mg de diroximel fumarate. Las cápsulas tienen una tapa blanca y un cuerpo blanco, impreso con "DRF 231 mg" en tinta negra sobre el cuerpo de la cápsula.

4 CONTRAINDICACIONES

VUMERITY está contraindicado en

- pacientes con hipersensibilidad conocida al diroximel fumarate, al dimethyl fumarate, o a alguno de los excipientes de VUMERITY. Las reacciones podrían incluir anafilaxia y angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- pacientes que estén tomando dimethyl fumarate [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Anafilaxia y angioedema

VUMERITY puede causar anafilaxia y angioedema luego de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas en pacientes que toman dimethyl fumarate (el cual tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY) han incluido dificultad para respirar, urticaria e hinchazón de la garganta y la lengua. Se debe indicar a los pacientes que suspendan VUMERITY y busquen atención médica de inmediato si presentan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema.

5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con dimethyl fumarate (el cual tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY). La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que generalmente ocurre únicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que usualmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. Se produjo un caso letal de LMP en un paciente que recibió dimethyl fumarate durante 4 años mientras estaba participando en un ensayo clínico. Durante el ensayo clínico, el paciente presentó linfopenia prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $<0.5 \times 10^9/L$ durante 3.5 años) mientras tomaba dimethyl fumarate [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. El paciente no presentaba otras afecciones médicas sistémicas identificadas que resultaran en una función comprometida del sistema inmunitario y tampoco había sido previamente tratado con natalizumab, fármaco que tiene una asociación conocida con la LMP. El paciente tampoco estaba tomando ningún otro medicamento inmunosupresor o inmunomodulador concomitantemente.

También se ha producido LMP en pacientes que tomaron dimethyl fumarate una vez comercializado en presencia de linfopenia ($<0.9 \times 10^9/L$). Si bien el papel de la linfopenia en estos casos es incierto, los casos de LMP han ocurrido predominantemente en pacientes con recuentos de linfocitos $<0.8 \times 10^9/L$ que persistieron por más de 6 meses.

Ante el primer signo o síntoma que sugiera LMP, suspenda el tratamiento con VUMERITY y realice una evaluación de diagnóstico adecuada. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración en la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad.

Los hallazgos provenientes de estudios con resonancia magnética (RM) podrían ser perceptibles antes de la aparición de signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP diagnosticados en función de los hallazgos de la RM y la detección de ADN de VJC en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente presentaron síntomas de LMP. Por lo tanto, podría ser útil llevar un control a través de RM para detectar signos que pueden ser consistentes con la LMP; y todo hallazgo sospechoso debería conducir a una investigación adicional para permitir un diagnóstico precoz de LMP en caso de que esté presente. Se ha informado una menor mortalidad y morbilidad relacionada con la LMP luego de la interrupción de otro medicamento para la EM asociado con la LMP en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos, en comparación con pacientes que padecían LMP y que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección precoz y a la interrupción del tratamiento para la EM o a diferencias en la enfermedad en dichos pacientes.

5.3 Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Se han producido casos graves de herpes zóster en pacientes tratados con dimethyl fumarate (que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY), incluyendo herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zóster. Estos eventos podrían ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se deberá monitorear a los

pacientes que estén en tratamiento con VUMERITY para detectar signos y síntomas de herpes zóster. Si se produce herpes zóster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zóster.

Se han producido otras infecciones oportunistas graves con dimethyl fumarate, incluidos casos de infecciones virales graves (virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, citomegalovirus), hongos (*Candida* y *Aspergillus*) e infecciones bacterianas (*Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Estas infecciones se han informado en pacientes con recuentos de linfocitos absolutos (RLA) reducidos, así como en pacientes con RLA normal. Estas infecciones han afectado el cerebro, las meninges, la médula espinal, el tubo digestivo, los pulmones, la piel, los ojos y los oídos. Los pacientes con síntomas y signos consistentes con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación diagnóstica de inmediato y recibir el tratamiento adecuado.

Considere suspender el tratamiento con VUMERITY en pacientes con herpes zóster u otras infecciones graves hasta que la infección se haya resuelto [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

5.4 Linfopenia

VUMERITY puede disminuir el recuento de linfocitos. En los ensayos de EM controlados con placebo con dimethyl fumarate (el cual tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY), el recuento promedio de linfocitos disminuyó en alrededor de un 30 % durante el primer año de tratamiento con dimethyl fumarate y luego se mantuvo estable. Cuatro semanas después de suspender el dimethyl fumarate, el recuento promedio de linfocitos aumentó pero no volvió al valor inicial. El seis por ciento (6 %) de los pacientes en tratamiento con dimethyl fumarate y el <1 % de los pacientes en tratamiento con placebo presentaron recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ (límite inferior de la normalidad $0.91 \times 10^9/L$). La incidencia de infecciones (60 % frente a 58 %) e infecciones graves (2 % frente a 2 %) fue similar en pacientes tratados con dimethyl fumarate o placebo, respectivamente. No se observó un aumento de la incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos $<0.8 \times 10^9/L$ o $\leq 0.5 \times 10^9/L$ en ensayos controlados, aunque un paciente en un estudio de extensión desarrolló LMP en el contexto de linfopenia prolongada (recuentos de linfocitos predominantemente $<0.5 \times 10^9/L$ durante 3.5 años) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

En los ensayos clínicos controlados y no controlados con dimethyl fumarate, el 2 % de los pacientes presentaron linfopenia prolongada y grave (definida como recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ durante al menos seis meses); en este grupo de pacientes, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<0.5 \times 10^9/L$ con terapia continua. En estos pacientes con linfopenia prolongada y grave, el tiempo promedio para que los recuentos de linfocitos volvieran a la normalidad después de suspender el dimethyl fumarate fue de 96.0 semanas.

En estos estudios clínicos controlados y no controlados, entre los pacientes que no presentaron linfopenia prolongada y grave durante el tratamiento, las medianas del tiempo transcurrido para que los recuentos de linfocitos volvieran a la normalidad después de suspender el dimethyl fumarate fueron los siguientes:

- 4.3 semanas en pacientes con linfopenia leve (recuento de linfocitos $\geq 0.8 \times 10^9/L$) después de la interrupción,

- 10.0 semanas en pacientes con linfopenia moderada (recuento de linfocitos 0.5 a $<0.8 \times 10^9$ /L) después de la interrupción, y
- 16.7 semanas en pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9$ /L) después de la interrupción.

Ni VUMERITY ni el dimethyl fumarate se han estudiado en pacientes con recuentos bajos de linfocitos preexistentes.

Obtenga un hemograma completo (CBC), incluido el recuento de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento con VUMERITY, 6 meses después de iniciar el tratamiento y luego cada 6-12 meses a partir de entonces, y según esté clínicamente indicado. Considere suspender el tratamiento con VUMERITY en pacientes con recuentos de linfocitos inferiores a 0.5×10^9 /L que persisten durante más de seis meses. Dado el potencial de recuperación tardía de los recuentos de linfocitos, continúe obteniendo los recuentos de linfocitos hasta su recuperación si VUMERITY se suspende o se interrumpe debido a la linfopenia. Considere suspender el tratamiento de pacientes con infecciones graves hasta su resolución. Las decisiones sobre si reanudar o no el tratamiento con VUMERITY deben personalizarse en función de las circunstancias clínicas.

5.5 Daño hepático

Se han notificado casos clínicamente significativos de daño hepático en pacientes tratados con dimethyl fumarate (el cual tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY) en el entorno poscomercialización. La aparición de daño hepático ha variado desde unos pocos días hasta varios meses luego del inicio del tratamiento con dimethyl fumarate. Se han observado signos y síntomas de daño hepático, incluidas una elevación de las aminotransferasas séricas a más de 5 veces el límite superior de la normalidad y la elevación de la bilirrubina total a más de 2 veces el límite superior de la normalidad. Estas anomalías se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Algunos casos requirieron hospitalización. Ninguno de los casos reportados resultó en insuficiencia hepática, trasplante de hígado ni muerte. Sin embargo, la combinación de nuevas elevaciones de las aminotransferasas séricas con niveles elevados de bilirrubina causados por una lesión hepatocelular inducida por fármacos es un predictor importante de daño hepático grave, que podría conducir a una insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado o muerte, en algunos pacientes.

Se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas (la mayoría no más de 3 veces el límite superior de la normalidad) durante ensayos controlados con dimethyl fumarate [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Obtenga los niveles séricos de aminotransferasa, fosfatasa alcalina (ALP, en inglés) y bilirrubina total antes de comenzar un tratamiento con VUMERITY y durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Suspenda VUMERITY si se sospecha daño hepático clínicamente significativo inducido por VUMERITY.

5.6 Rubor o enrojecimiento de la piel

VUMERITY podría causar rubor o enrojecimiento de la piel (p. ej., calor, rojez, picazón y/o sensación de ardor). En ensayos clínicos de dimethyl fumarate (el cual tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY), el 40 % de los pacientes tratados con dimethyl fumarate presentaron rubor o enrojecimiento de la piel. Los síntomas de rubor o enrojecimiento de la piel

generalmente comenzaron poco después de iniciar un tratamiento con dimethyl fumarate y, usualmente, mejoraron o se resolvieron con el tiempo. En la mayoría de los pacientes que presentaron rubor o enrojecimiento de la piel, fue de intensidad leve o moderada. El tres por ciento (3 %) de los pacientes suspendieron la administración de dimethyl fumarate por rubor o enrojecimiento de la piel y <1 % tuvo síntomas de rubor o enrojecimiento de la piel graves que no pusieron en peligro la vida pero que condujeron a la hospitalización.

La administración de VUMERITY con alimentos podría reducir la incidencia del rubor o enrojecimiento de la piel [*consulte Dosificación y administración (2.3)*]. Los estudios con dimethyl fumarate muestran que la administración de aspirina con recubrimiento no entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosificación podría reducir la incidencia o la gravedad del rubor o enrojecimiento de la piel [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

5.7 Reacciones gastrointestinales graves

En el entorno de la poscomercialización, se reportaron reacciones gastrointestinales graves, que incluyen perforación, ulceración, hemorragia y obstrucción, algunas con desenlace mortal, con el uso de ésteres de ácido fumárico, incluido VUMERITY, con o sin el uso concomitante de aspirina. La mayoría de estos eventos ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con ésteres de ácido fumárico. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales graves fue del 1 % en pacientes tratados con dimethyl fumarate; estos eventos, ninguno de los cuales fue mortal, incluyeron vómitos (0.3 %) y dolor abdominal (0.3 %) [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree a los pacientes, evalúe rápidamente y suspenda VUMERITY en caso de signos y síntomas gastrointestinales graves nuevos o peores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Anafilaxia y angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Linfopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Daño hepático [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Rubor o enrojecimiento de la piel [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones gastrointestinales graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden

comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron utilizando cápsulas de dimethyl fumarate de liberación prolongada, que tienen el mismo metabolito activo que VUMERITY.

En estudios clínicos de dimethyl fumarate (que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY) controlados y no controlados con placebo, se ha seguido a un total de 2513 pacientes por períodos de hasta 13 años con una exposición total equivalente a 11,318 años-persona. Un total de 1169 pacientes han recibido al menos 5 años de tratamiento con dimethyl fumarate, y 426 pacientes han recibido al menos 10 años de tratamiento con dimethyl fumarate.

Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo con dimethyl fumarate

En los dos estudios bien controlados que demostraron efectividad, 1529 pacientes recibieron dimethyl fumarate con una exposición general de 2244 años-persona [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Las reacciones adversas presentadas en la [Tabla 1](#) a continuación se basan en información de seguridad de 769 pacientes tratados con 240 mg de dimethyl fumarate dos veces al día y 771 pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más que el placebo) para dimethyl fumarate fueron rubor o enrojecimiento de la piel, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los Estudios 1 y 2 para dimethyl fumarate con una incidencia $\geq 2\%$ mayor que el placebo

Reacciones adversas	Dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día (N=769) %	Placebo (N=771) %
Rubor o enrojecimiento de la piel	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Prurito	8	4
Sarpullido	8	3
Presencia de albúmina en la orina	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de aspartato-aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

Reacciones gastrointestinales

El dimethyl fumarate causó reacciones gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). La incidencia de las reacciones gastrointestinales fue mayor al inicio del tratamiento (principalmente, en el mes 1) y usualmente disminuyó con el tiempo en pacientes tratados con dimethyl fumarate, en comparación con los pacientes tratados con placebo. El cuatro por ciento (4 %) de los pacientes tratados con dimethyl fumarate y menos del 1 % de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento debido a reacciones gastrointestinales. La incidencia de eventos gastrointestinales graves fue del 1% en pacientes de ensayos clínicos tratados con dimethyl fumarate. Estos eventos, ninguno de los cuales fue mortal, incluyeron vómitos (0.3 %) y dolor abdominal (0.3 %).

Transaminasas hepáticas

Se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con dimethyl fumarate principalmente durante los primeros seis meses de tratamiento, y la mayoría de los pacientes con elevaciones presentaron niveles <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) durante los ensayos controlados. Las elevaciones de alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa a ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) ocurrieron en un pequeño número de pacientes tratados con dimethyl fumarate y placebo, y se equilibraron entre los grupos. No hubo elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces el LSN con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total >2 veces el LSN. Las suspensiones de tratamientos debido a transaminasas hepáticas elevadas fueron <1 %, y fueron similares en pacientes tratados con dimethyl fumarate o placebo.

Eosinofilia

Se observó un aumento transitorio en los recuentos promedio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento.

Reacciones adversas en estudios clínicos con VUMERITY

En estudios clínicos que evalúan la seguridad en pacientes con EMRR, aproximadamente 700 pacientes fueron tratados con VUMERITY, y aproximadamente 490 pacientes recibieron más de 1 año de tratamiento con VUMERITY. El perfil de reacciones adversas de VUMERITY fue consistente con la experiencia en los ensayos clínicos controlados con placebo con dimethyl fumarate.

6.2 Experiencia poscomercialización

La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso posterior a la aprobación del dimethyl fumarate. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: enfermedades del sistema digestivo: pancreatitis aguda; perforación, ulceración, obstrucción y hemorragia gastrointestinales [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

Trastornos hepatobiliares: anomalías de la función hepática (elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces el LSN con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total > 2 veces el LSN) [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Infecciones e infestaciones: infección por herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves [Consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas: rinorrea.

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Dimethyl fumarate concomitante

VUMERITY está contraindicado en pacientes que actualmente toman dimethyl fumarate, el cual también se metaboliza a monometil fumarato. VUMERITY puede iniciarse el día siguiente a la interrupción del dimethyl fumarate [consulte Contraindicaciones (4)].

8 USO EN GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea el resultado de los embarazos en mujeres expuestas a VUMERITY durante el embarazo. Anime a las pacientes a inscribirse llamando al 1-833-569-2635 o visitando www.vumeritypregnancyregistry.com.

Resumen de riesgos

No existen datos adecuados sobre riesgos en el desarrollo asociados con el uso de VUMERITY en mujeres embarazadas. Los datos disponibles de un registro de embarazos para dimethyl fumarate (que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY), estudios observacionales y farmacovigilancia relativos al uso de dimethyl fumarate en mujeres embarazadas no han indicado un aumento del riesgo de defectos congénitos mayores, abortos espontáneos ni otros resultados adversos maternos o fetales. La mayoría de las exposiciones notificadas al dimethyl fumarate se produjeron durante el primer trimestre del embarazo (consulte Datos). En estudios realizados en animales, la administración de diroximel fumarate durante el embarazo o durante todo el transcurso del embarazo y la lactancia produjo efectos adversos en el desarrollo embrionario y de la cría (aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas, aumento de la mortalidad, disminución de los pesos corporales, deterioro del comportamiento neurológico) en exposiciones a fármacos clínicamente relevantes (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., los antecedentes de riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos obtenidos en seres humanos

En un registro prospectivo observacional de embarazos para dimethyl fumarate (2013-2022), la tasa de defectos congénitos graves entre 362 nacidos vivos y mortinatos de mujeres que estuvieron expuestas a dimethyl fumarate durante el embarazo fue del 3.6 % (IC del 95 %: 1.9-6.1). No se identificó ningún patrón específico de defectos congénitos importantes. Entre las posibles limitaciones importantes del estudio se incluyen la clasificación errónea de la exposición, la ausencia de ajuste por factores de confusión y la falta de una cohorte de comparación interna.

Datos obtenidos en animales

La administración oral de diroximel fumarate (0, 40, 100 o 400 mg/kg/día) en ratas preñadas durante la organogénesis dio como resultado una disminución en el peso corporal fetal y un aumento en las variaciones esqueléticas fetales a la dosis más alta probada, lo que se asoció a toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas (ABC) para MMF y HES (el principal compuesto relacionado con el fármaco circulante en humanos) a la dosis sin efecto (100 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fueron aproximadamente 2 veces mayores que en humanos en la dosis recomendada para humanos (DRH) de 924 mg/día.

La administración oral de diroximel fumarate (0, 50, 150 o 350 mg/kg/día) en conejos hembras preñadas durante todo el transcurso de la organogénesis dio como resultado un aumento de las malformaciones esqueléticas fetales a las dosis medias y altas, y redujo el peso corporal fetal y aumentó la muerte embriofetal y variaciones esqueléticas fetales a la dosis más alta probada. La dosis alta se asoció a toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas (ABC) para MMF y HES a la dosis sin efecto (50 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fueron similares (MMF) o menores que (HES) en humanos en la DRH.

La administración oral de diroximel fumarate (0, 40, 100 o 400 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia dio como resultado un peso reducido, que persistió hasta la edad adulta, y efectos adversos sobre la función neuroconductual en la descendencia a la dosis más alta probada. Las exposiciones plasmáticas (ABC) para MMF y HES a la dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo posnatal (100 mg/kg/día) fueron aproximadamente 3 veces (MMF) o similares (HES) a aquellas en humanos en la DRH.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de diroximel fumarate o metabolitos (MMF, HES) en la leche humana. Se desconocen los efectos sobre el lactante y la producción de leche.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de VUMERITY de la madre y cualquier posible efecto adverso causado por el medicamento o por la afección materna subyacente sobre el bebé lactante.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

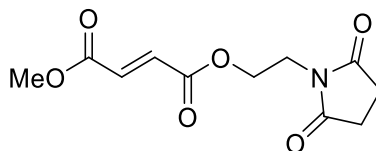
Los estudios clínicos de dimethyl fumarate y VUMERITY no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más que permita determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Debido a un aumento en la exposición de un metabolito principal [2-hidroxietil succinimida (HES)], no se recomienda el uso de VUMERITY en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

VUMERITY contiene diroximel fumarate. El nombre químico del diroximel fumarate es ácido 2-butenodioico (2E)-, 1-[2-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)etil] 4-metil éster, que tiene una fórmula molecular de $C_{11}H_{13}NO_6$ y un peso molecular de 255.22. El diroximel fumarate tiene la siguiente estructura:



El diroximel fumarate es un polvo entre blanco y blanquecino, ligeramente soluble en agua.

VUMERITY está disponible como cápsulas de liberación prolongada para administración oral. Cada cápsula contiene 231 mg de diroximel fumarate y los siguientes ingredientes inactivos: crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (no bovino), ácido metacrílico y copolímero de acrilato de etilo, celulosa microcristalina, talco y citrato de trietilo.

La cubierta de la cápsula contiene carragenano, hipromelosa, cloruro de potasio y dióxido de titanio. La cápsula está impresa con tinta negra que contiene óxido de hierro, hidróxido de potasio, propilenglicol y goma laca.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo por el cual el diroximel fumarate ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que el MMF, el metabolito activo del diroximel fumarate, activa la vía del factor nuclear (derivado de eritroides 2) similar a la vía 2 (Nrf2) *in vitro* e *in vivo*

en animales y humanos. La vía Nrf2 está involucrada en la respuesta celular al estrés oxidativo. El MMF ha sido identificado como un agonista del receptor de ácido nicotínico *in vitro*.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 2 veces la dosis máxima recomendada, VUMERITY no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Luego de la administración oral de VUMERITY, el diroximel fumarate se somete a una hidrólisis presistémica rápida por esterazas y se convierte en su metabolito activo, el monometil fumarato (MMF). El diroximel fumarate no es cuantificable en plasma después de la administración oral de VUMERITY. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con VUMERITY se realizaron con concentraciones plasmáticas de MMF. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en sujetos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) y voluntarios sanos.

Absorción

Luego de la administración oral de VUMERITY, la media de $t_{\text{máx}}$ de MMF es de 2.5 a 3 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y la exposición general (ABC) aumentaron la dosis proporcionalmente en el rango de dosis diaria recomendada (462 mg a 924 mg). Tras la administración de VUMERITY 462 mg en pacientes con EM, la $C_{\text{máx}}$ media de MMF fue de 2.11 mg/L. El ABC medio en estado estacionario de MMF se estimó en 8.32 mg.hr/L luego de la dosificación dos veces al día en pacientes con EM.

Efecto de los alimentos

En un estudio abierto, aleatorizado, equilibrado, cruzado, la administración conjunta de VUMERITY con alimentos ricos en grasas y calorías (900-1000 calorías, 50 % de calorías provenientes de grasas) no afectó el ABC de MMF, pero resultó en una reducción de aproximadamente el 44 % en la $C_{\text{máx}}$ en comparación con el estado en ayunas [*consulte Dosificación y administración (2.3)*]. La $C_{\text{máx}}$ de MMF con alimentos bajos en grasas y bajos en calorías (de 350 a 400 calorías, de 10 a 15 g de grasas) y alimentos medios en grasas y en calorías (de 650 a 700 calorías, de 25 a 30 g de grasas) se redujo en aproximadamente un 12 % y un 25 %, respectivamente.

En relación con el estado en ayunas, el $t_{\text{máx}}$ de MMF se retrasó de 2.5 horas (estado en ayunas) a 4.5 horas (alimento bajo en grasas o bajo en calorías, o alimento medio en grasas y en calorías) y 7.0 horas (alimento alto en grasas y en calorías) en el estado alimentado. No hubo impacto de alimentos bajos, medios o altos en grasas en el ABC de MMF luego de la administración de VUMERITY.

Distribución

El volumen aparente de distribución para MMF está entre 72 L y 83 L en sujetos sanos luego de la administración de VUMERITY. La unión a proteínas plasmáticas humanas del MMF es del 27 % al 45 % e independiente de la concentración.

Eliminación

Metabolismo

En humanos, el diroximel fumarate se metaboliza ampliamente por las esterasas, que son omnipresentes en el tubo digestivo, la sangre y los tejidos, hasta el metabolito activo principal, el MMF, antes de que alcance la circulación sistémica. El metabolismo posterior del MMF ocurre a través del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), sin la participación del sistema del citocromo P450 (CYP). El ácido fumárico y cítrico, y la glucosa son los principales metabolitos del MMF en plasma.

El metabolismo de esterasa del diroximel fumarate también produce 2-hidroxietil succinimida (HES), un metabolito principal inactivo.

Excreción

El MMF se elimina principalmente como dióxido de carbono en el aire expirado con solo pequeñas cantidades (menos del 0.3 % de la dosis total) recuperadas en la orina.

La vida media terminal del MMF es de aproximadamente 1 hora, y la acumulación de MMF no ocurre con dosis múltiples de VUMERITY.

El HES se elimina principalmente en la orina (el 58-63 % de la dosis se excretó como HES en la orina).

Grupos de población específicos

La edad (de 18 a 79 años), el sexo y la raza (blancos, afroamericanos y asiáticos) no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del MMF luego de la administración de VUMERITY. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min, Cockcroft-Gault) que requiere hemodiálisis en la farmacocinética del MMF.

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio clínico de dosis única que investigó el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del diroximel fumarate y sus metabolitos MMF y HES. El estudio incluyó cohortes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y una cohorte sana (8 sujetos por cohorte) y no encontró cambios clínicamente relevantes en la exposición al MMF. Sin embargo, la exposición a HES aumentó en 1.3, 1.8 y 2.7 veces con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con la cohorte sana [*Consulte Uso en grupos de población específicos (8.6)*]. No hay datos disponibles sobre el uso a largo plazo de VUMERITY en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la exposición al MMF y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Estudios de interacción farmacológica

El metabolismo del diroximel fumarate no involucra enzimas del CYP; por lo tanto, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando se administra con inhibidores o inductores de CYP.

Los estudios *in vitro* demostraron que el diroximel fumarate y sus metabolitos no inhibieron las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 en microsomas hepáticos humanos ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4/5 en hepatocitos humanos cultivados.

El diroximel fumarate no inhibió la gp-P *in vivo*. El principal metabolito inactivo circulante del diroximel fumarate, HES, no inhibió la gp-P y no fue ni un sustrato ni un inhibidor de BCRP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 u OCT2.

El ácido acetilsalicílico, cuando se administró aproximadamente 30 minutos antes del dimethyl fumarate, no alteró la farmacocinética del MMF.

Anticonceptivos orales

En un estudio realizado con dimethyl fumarate, no se observaron efectos relevantes del MMF sobre la exposición a anticonceptivos orales cuando se administra con un anticonceptivo oral combinado (norelgestromina y etinilestradiol). No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos.

Alcohol

La administración de VUMERITY simultáneamente con etanol al 5 % v/v y al 40 % v/v no alteró la exposición total al MMF en relación con la administración con agua, lo que demuestra que la ingestión conjunta de etanol no induce la absorción rápida de la dosis. La concentración media máxima de MMF en plasma para el diroximel fumarate disminuyó en un 9 % y un 21 %, cuando se administró conjuntamente con 240 ml de etanol al 5 % v/v y al 40 % v/v, respectivamente [consulte *Dosificación y administración* (2.3)].

Vacunas

Un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento examinó el uso concomitante de dimethyl fumarate (que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY) y varias vacunas inactivadas en adultos de 27 a 55 años de edad con formas recurrentes de EM (38 sujetos sometidos a tratamiento con dimethyl fumarate en el momento de la vacunación y 33 sujetos en tratamiento con interferón no pegilado en el momento de la vacunación). La exposición concomitante al dimethyl fumarate no atenuó las respuestas de los anticuerpos a las vacunas que contenían toxoide tetánico, vacunas neumocócicas polisacáridas y vacunas meningocócicas en relación con las respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con interferón. Se desconoce el impacto de estos hallazgos sobre la efectividad de la vacuna en esta población de pacientes. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de las vacunas vivas o atenuadas administradas concomitantemente con VUMERITY o dimethyl fumarate.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de diroximel fumarate (0, 0, 30, 100, 300 o 1000 [solo en hembras] mg/kg/día) durante 26 semanas a ratones Tg.rasH2 no produjo tumores relacionados con el fármaco.

La administración oral de diroximel fumarate (0, 0, 15, 50 o 150 mg/kg/día) a ratas macho y hembra resultó en un aumento de tumores (adenomas de células de Leydig de los testículos) en machos con la dosis más alta probada. A la dosis más alta (50 mg/kg/día) no asociada a tumores relacionados con el fármaco, las exposiciones plasmáticas para MMF y HES (el principal compuesto relacionado con el fármaco circulante en humanos) fueron similares (MMF) y menores que (HES) en humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH) de 924 mg/día.

Mutagénesis

El diroximel fumarate fue negativo en la mutación inversa bacteriana *in vitro* y en los ensayos de micronúcleos y cometas de ratas *in vivo*. El diroximel fumarate fue clastogénico (en ausencia y en presencia de activación metabólica) en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana.

Disminución de la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad luego de la administración oral de diroximel fumarate a ratas macho (0, 40, 120 o 400 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento con hembras no tratadas y, en un estudio separado, a ratas hembra (0, 40, 120 o 450 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento con machos no tratados y continuando hasta el Día de Gestación (DG) 7. A las dosis más altas probadas, las exposiciones plasmáticas (ABC) para MMF fueron aproximadamente 7-9 veces las presentadas en humanos en la DRH. Los niveles plasmáticos de HES no se cuantificaron.

13.2 Toxicología animal y/o farmacología

Se observó toxicidad renal, incluidos cambios tubulares (degeneración, necrosis, regeneración, hipertrofia) y/o fibrosis intersticial luego de la administración oral de diroximel fumarate en ratas y monos. En el estudio de toxicología crónica en ratas (0, 50, 100 o 300 mg/kg/día), se encontraron hallazgos renales adversos en todas las dosis analizadas. Las exposiciones plasmáticas (ABC) a la dosis baja (50 mg/kg/día) fueron similares a (MMF) o menores que (HES) en humanos en la DRH. En el estudio de toxicología crónica en monos (0, 15, 50 o 150 mg/kg/día), se encontraron hallazgos renales adversos, excepto en la dosis más baja probada (15 mg/kg/día), que se asoció a MMF en plasma y exposición a HES (ABC) menor que la de los humanos en la DRH.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de VUMERITY se basa en estudios de biodisponibilidad en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple y sujetos sanos comparando cápsulas de liberación prolongada de dimethyl fumarate oral con cápsulas de liberación prolongada de VUMERITY [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Los estudios clínicos que se describen a continuación se realizaron usando dimethyl fumarate.

La eficacia y la seguridad del dimethyl fumarate se demostraron en dos estudios (Estudios 1 y 2) que evaluaron el dimethyl fumarate tomado dos o tres veces al día en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). La dosis inicial para dimethyl fumarate fue de 120 mg dos o tres veces al día durante los primeros 7 días, seguido de un aumento a 240 mg dos o tres veces al día. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos 1 recaída durante el año anterior al ensayo o que se sometieron a un escáner de resonancia magnética (RM) cerebral que demostró al menos una lesión realzada por gadolinio (Gd+) dentro de las 6 semanas de la aleatorización. También se evaluó la Escala del Estado de Discapacidad Expandida (EDSS, en inglés) y los pacientes podían tener puntuaciones que iban de 0 a 5. Las evaluaciones neurológicas se realizaron al inicio del estudio, cada 3 meses y en el momento de la sospecha de recaída. Las evaluaciones de RM se realizaron al inicio del estudio, al sexto mes, al primer año y al segundo año en un subconjunto de pacientes (44 % en el Estudio 1 y 48 % en el Estudio 2).

Estudio 1: Ensayo controlado con placebo en EMRR

El Estudio 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración, en 1234 pacientes con EMRR. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con recaídas a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron el número de lesiones T2 hiperintensas nuevas o con hipertrofia reciente, el número de lesiones T1 hipointensas nuevas, el número de lesiones Gd+, la tasa anual de recaídas (TAR) y el tiempo para la progresión confirmada de la discapacidad. La progresión de discapacidad confirmada se definió como un aumento de al menos 1 punto con respecto al EDSS inicial (aumento de 1.5 puntos para pacientes con EDSS inicial de 0) sostenido durante 12 semanas.

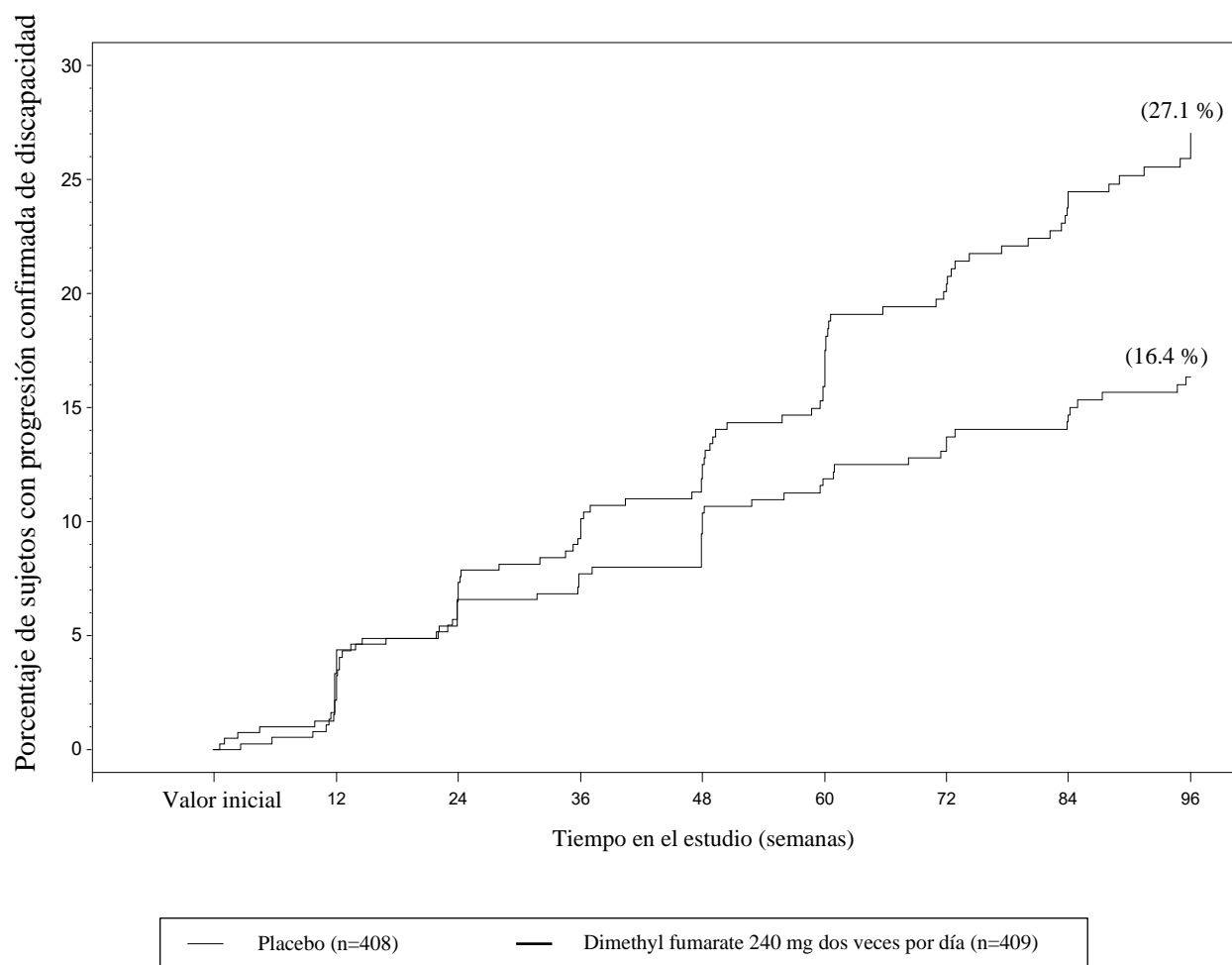
Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día (n=410), dimethyl fumarate 240 mg tres veces al día (n=416) o placebo (n=408) durante un período de hasta 2 años. La mediana de edad fue de 39 años, el tiempo promedio desde el diagnóstico fue de 4 años y la puntuación media de EDSS al inicio del estudio fue de 2. La mediana de tiempo de uso del fármaco en el estudio para todos los grupos de tratamiento fue de 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron 96 semanas usando el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron del 69 % para pacientes asignados a dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día, 69 % para pacientes asignados a dimethyl fumarate 240 mg tres veces al día y 65 % para pacientes asignados a grupos de placebo.

El dimethyl fumarate tuvo un efecto estadísticamente significativo en todos los criterios de valoración descritos anteriormente, y la dosis de 240 mg tres veces al día no mostró ningún beneficio adicional sobre la dosis de dimethyl fumarate de 240 mg dos veces al día. Los resultados de este estudio (240 mg dos veces al día frente a placebo) se muestran en la [Tabla 2](#) y la [Figura 1](#).

Tabla 2: Resultados clínicos y de RM del Estudio 1

	Dimethyl fumarate 240 mg dos veces por día	Placebo	Valor de P
Criterios de valoración clínicos	N=410	N=408	
Proporción de recaídas (variable principal)	27 %	46 %	<0.0001
Reducción del riesgo relativo	49 %		
Tasa de recaídas anualizada	0.172	0.364	<0.0001
Reducción relativa	53 %		
Proporción de progresión de la discapacidad	16 %	27 %	0.0050
Reducción del riesgo relativo	38 %		
Criterios de valoración por RM	N=152	N=165	
Número promedio de lesiones T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	2.6	17	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	45 %	27 %	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años Promedio (mediana)	0.1 (0)	1.8 (0)	
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones	93 %	62 %	
1 lesión	5 %	10 %	
2 lesiones	<1 %	8 %	
De 3 a 4 lesiones	0	9 %	
5 o más lesiones	<1 %	11 %	
Reducción de probabilidades relativas (porcentaje)	90 %		<0.0001
Número promedio de nuevas lesiones T1 hipointensas durante 2 años	1.5	5.6	<0.0001

Figura 1: Tiempo hasta la progresión confirmada de discapacidad durante 12 semanas (Estudio 1)



NOTA: La progresión confirmada de discapacidad se define como un aumento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto a la EDSS inicial ≥ 1 confirmado durante 12 semanas o un aumento de al menos 1.5 puntos con respecto a la EDSS inicial de 0 confirmado durante 12 semanas.

Estudio 2: Ensayo controlado con placebo en EMRR

El Estudio 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración que también incluyó un grupo de comparación sin enmascaramiento en pacientes con EMRR. El criterio de valoración principal fue la tasa de recaída anualizada a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron el número de lesiones T2 hiperintensas nuevas o con hipertrofia reciente, el número de lesiones T1 hipointensas, el número de lesiones Gd+, la proporción de pacientes con recaídas y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, según se define en el Estudio 1.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día (n=359), dimethyl fumarate 240 mg tres veces al día (n=345), un comparador sin enmascaramiento (n=350) o placebo (n=363) durante un período de hasta 2 años. La mediana de

edad fue de 37 años, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 3 años y la puntuación media de la escala EDSS al inicio del estudio fue de 2.5. La mediana de tiempo de uso del fármaco en el estudio para todos los grupos de tratamiento fue de 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron 96 semanas usando el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron del 70 % para pacientes asignados a dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día, 72 % para pacientes asignados a dimethyl fumarate 240 mg tres veces al día y 64 % para pacientes asignados a grupos de placebo.

El dimethyl fumarate tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los criterios de valoración de recaídas y RM descritos anteriormente. No hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la progresión de la discapacidad. La dosis de 240 mg de dimethyl fumarate tres veces al día no produjo ningún beneficio adicional sobre la dosis de 240 mg de dimethyl fumarate dos veces al día. Los resultados para este estudio (240 mg dos veces al día frente al placebo) se muestran en la [Tabla 3](#).

Tabla 3: Resultados clínicos y de RM del Estudio 2

	Dimethyl fumarate 240 mg dos veces por día	Placebo	Valor de P
Criterios de valoración clínicos	N=359	N=363	
Tasa de recaídas anualizada	0.224	0.401	<0.0001
Reducción relativa	44 %		
Proporción de recaídas	29 %	41 %	0.0020
Reducción del riesgo relativo	34 %		
Proporción de progresión de la discapacidad	13 %	17 %	0.25
Reducción del riesgo relativo	21 %		
Criterios de valoración por RM	N=147	N=144	
Número promedio de lesiones T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	5.1	17.4	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	27 %	12 %	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años Promedio (mediana)	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones	80 %	61 %	
1 lesión	11 %	17 %	
2 lesiones	3 %	6 %	
De 3 a 4 lesiones	3 %	2 %	
5 o más lesiones	3 %	14 %	
Reducción de probabilidades relativas (porcentaje)	74 %		<0.0001

	Dimethyl fumarate 240 mg dos veces por día	Placebo	Valor de P
Número promedio de nuevas lesiones T1 hipointensas durante 2 años	3.0	7.0	<0.0001

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Forma de suministro

VUMERITY está disponible como cápsulas de liberación prolongada para administración oral, que contienen 231 mg de diroximel fumarate. Las cápsulas de 231 mg tienen una tapa blanca y un cuerpo blanco, impreso con “DRF 231 mg” en tinta negra sobre el cuerpo de la cápsula. VUMERITY está disponible de la siguiente forma:

Frasco de 120 cápsulas, NDC 64406-020-03.

16.2 Almacenamiento y manejo

Guardar a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F y 77 °F); temperaturas permitidas durante el transporte de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Información para el Paciente).

Dosificación y administración

Informe a los pacientes que tomarán una cápsula dos veces al día durante los primeros 7 días y, luego, dos cápsulas dos veces al día a partir de entonces. Aconseje a los pacientes que tomen VUMERITY según las instrucciones. Informe a los pacientes que traguen las cápsulas de VUMERITY enteras e intactas. Indique a los pacientes que no trituren ni mastiquen las cápsulas, y que tampoco espolvoreen el contenido de las cápsulas sobre alimentos. Informe a los pacientes que deben evitar una comida/merienda alta en grasas y calorías al momento que toman VUMERITY. Si se toma con alimentos, la comida/merienda no debe contener más de 700 calorías ni más de 30 g de grasas. Aconseje a los pacientes que eviten la administración conjunta de VUMERITY con alcohol [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Anafilaxia y angioedema

Aconseje a los pacientes que suspendan VUMERITY y busquen atención médica si desarrollan signos y síntomas de anafilaxia o angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informe a los pacientes que se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron dimethyl fumarate y, por lo tanto, podría ocurrir con VUMERITY. Informe al paciente que la LMP se caracteriza por una progresión de los déficits y, generalmente,

conduce a la muerte o discapacidad grave en semanas o meses. Informe al paciente sobre la importancia de contactar a su proveedor de atención médica si presenta algún síntoma sugestivo de LMP. Informe al paciente que los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan en días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración en la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios en la personalidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Informe a los pacientes que han ocurrido herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves en pacientes que recibieron dimethyl fumarate y, por lo tanto, podrían ocurrir con VUMERITY. Indique al paciente la importancia de contactar a su médico si desarrolla signos o síntomas asociados con el herpes zóster u otras infecciones oportunistas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Recuentos de linfocitos

Informe a los pacientes que VUMERITY podría disminuir el recuento de linfocitos. Se debe obtener un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. También se recomiendan análisis de sangre después de 6 meses de tratamiento, cada 6-12 meses a partir de entonces, y según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Daño hepático

Informe a los pacientes que VUMERITY podría causar daño hepático. Indique a los pacientes tratados con VUMERITY que informen de inmediato a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma que pudiera indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en el lado superior derecho del abdomen, orina de color oscuro o ictericia. Se debe obtener un análisis de sangre antes de que los pacientes comiencen la terapia y durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Rubor o enrojecimiento de la piel

Informe a los pacientes que el enrojecimiento de la piel es una de las reacciones más comunes, especialmente al inicio del tratamiento, y que puede disminuir con el tiempo. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan rubor o enrojecimiento de la piel persistente o intenso. Indique a los pacientes que presentan rubor o enrojecimiento de la piel que tomar VUMERITY con alimentos (evitar las comidas o meriendas con alto contenido de grasas y calorías) o tomar ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico antes de tomar VUMERITY podría ayudar [*consulte Dosificación y administración (2.2)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Reacciones gastrointestinales (GI)

Informe a los pacientes que los eventos GI (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son algunas de las reacciones adversas más comunes, especialmente al inicio del tratamiento, y que pueden disminuir con el tiempo. Algunos pacientes pueden presentar eventos GI más graves. Aconseje a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica y suspendan VUMERITY si sufren sangrado gastrointestinal (p. ej., sangrado rectal, diarrea con

sangre, hematemesis) u otros eventos adversos gastrointestinales graves (p. ej., dolor abdominal intenso, vómitos o diarrea graves) [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Embarazo y registro de embarazos

Indique a las pacientes que, si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras toman VUMERITY deberán informar a su proveedor de atención médica.

Anime a las pacientes a inscribirse en el Registro de Embarazos de VUMERITY si se quedan embarazadas mientras toman VUMERITY [*consulte Uso en **grupos de población específicos** (8.1)*].

PPI-54499-09

Fabricado para:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

VUMERITY es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2019 – 2024

<p align="center">Información para el paciente VUMERITY (diroximel fumarate) cápsulas de liberación prolongada</p>
<p>¿Qué es VUMERITY?</p> <ul style="list-style-type: none"> VUMERITY es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) en adultos, incluidos el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa. Se desconoce si VUMERITY es seguro y efectivo en niños.
<p>No tomes VUMERITY si:</p> <ul style="list-style-type: none"> has tenido una reacción alérgica (como ronchas, urticaria, hinchazón de la cara, labios, boca o lengua, o dificultad para respirar) al diroximel fumarate, dimethyl fumarate o a cualquiera de los ingredientes de VUMERITY. Consulta “¿Cuáles son los ingredientes en VUMERITY?” a continuación para obtener una lista completa de los ingredientes. estás tomando dimethyl fumarate.
<p>Antes de tomar VUMERITY y mientras lo estés tomando, informa a tu médico sobre todas tus afecciones médicas, incluso:</p> <ul style="list-style-type: none"> si tienes problemas de hígado. si tienes problemas renales. si tienes o has tenido recuentos bajos de glóbulos blancos o una infección. si estás embarazada o planeas quedar embarazada. Se desconoce si VUMERITY dañará a tu bebé en gestación. <ul style="list-style-type: none"> Si quedas embarazada mientras tomas VUMERITY, habla con tu proveedor de atención médica sobre la posibilidad de inscribirte en el Registro de embarazos de VUMERITY. Puedes inscribirte en este registro llamando al 1-833-569-2635 o visitando www.vumeritypregnancyregistry.com. El objetivo de este registro es controlar tu salud y la de tu bebé. si estás amamantando o planeas hacerlo. Se desconoce si VUMERITY pasa a la leche materna. Habla con tu proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a tu bebé mientras estés tomando VUMERITY. <p>Informa a tu médico acerca de todos los medicamentos que estés tomando, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.</p>
<p>¿Cómo debo tomar VUMERITY?</p> <ul style="list-style-type: none"> Toma VUMERITY exactamente como tu médico te lo indique. La dosis inicial recomendada en los días de 1 a 7 es una cápsula por vía oral 2 veces al día. Después de 7 días, la dosis recomendada es de 2 cápsulas por vía oral 2 veces al día. Si se toma con alimentos, evita tomar VUMERITY con una comida o merienda alta en grasas y calorías. <ul style="list-style-type: none"> Tu comida o merienda no debe contener más de 700 calorías ni más de 30 g de grasas. Traga la cápsula de VUMERITY entera. No la tritures ni la mastiques, ni espolvorees el contenido de las cápsulas sobre alimentos. Si tomas VUMERITY en exceso, llama a tu médico o acude a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.
<p>¿Qué es lo que debo evitar mientras tomo VUMERITY?</p> <ul style="list-style-type: none"> No tomes alcohol al momento de tomar una dosis de VUMERITY.
<p>¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VUMERITY? VUMERITY puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> reacción alérgica (como verdugones; urticaria; hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua; o dificultad para respirar). Deja de tomar VUMERITY y busca ayuda médica de emergencia de inmediato si tienes alguno de estos síntomas: LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva), una infección cerebral poco común que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave durante un período de semanas o meses. Informa a tu médico de inmediato si presentas alguno de estos síntomas de LMP: <ul style="list-style-type: none"> debilidad en un lado del cuerpo que empeora torpeza en los brazos o piernas problemas en la visión cambios en el pensamiento y la memoria confusión cambios en la personalidad infecciones por herpes zóster (culebrilla), incluidas las infecciones del sistema nervioso central. otras infecciones graves disminución en el recuento de glóbulos blancos. Tu médico deberá hacerte un análisis de sangre para verificar tu recuento de glóbulos blancos antes de comenzar el tratamiento con VUMERITY y mientras estés en tratamiento. Deberás hacerte análisis de sangre después de 6 meses de tratamiento y, luego, cada 6-12 meses.

- **problemas hepáticos.** Tu médico deberá hacerte análisis de sangre para verificar tu función hepática antes de comenzar a tomar VUMERITY y durante el tratamiento si fuera necesario. Informa a tu médico de inmediato si tienes alguno de estos síntomas de un problema hepático durante tu tratamiento:
 - cansancio extremo
 - pérdida de apetito
 - dolor en el lado derecho del estómago
 - orina oscura o de color marrón (color té)
 - coloración amarillenta en la piel o en la parte blanca de los ojos
- **problemas gastrointestinales graves,** como sangrado, úlceras, obstrucción y desgarros (perforación) del estómago o los intestinos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento:
 - Dolor en el área del estómago que no desaparece;
 - Heces de color rojo brillante o negro (que parecen alquitrán);
 - Vómitos graves;
 - Diarrea grave;
 - Tos con sangre o coágulos de sangre;
 - Vómito con sangre o el vómito parece “posos de café”.

Los efectos secundarios más comunes de VUMERITY incluyen:

- rubor o enrojecimiento de la piel, rojez, picazón o sarpullido
- náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago o indigestión. Estos eventos pueden ser graves en algunos pacientes (consulte “VUMERITY puede causar efectos secundarios graves, que incluyen” más arriba).
- El rubor o enrojecimiento de la piel y los problemas estomacales son las reacciones más comunes, especialmente al comienzo del tratamiento, y podrían disminuir con el tiempo. Tomar VUMERITY con alimentos (evita comidas o refrigerios con alto contenido de grasas y calorías) podría ayudar a reducir el rubor o enrojecimiento de la piel. Llama a tu médico si tienes alguno de estos síntomas y te molestan o no desaparecen. Pregúntale a tu médico si tomar ácido acetilsalicílico antes de tomar VUMERITY podría reducir el rubor o enrojecimiento de la piel.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de VUMERITY. Llame a su médico para recibir asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puedes informar sobre los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

Para obtener más información, visita dailymed.nlm.nih.gov

¿Cómo se debe guardar VUMERITY?

- Guarda VUMERITY a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- **Mantén VUMERITY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y efectivo de VUMERITY

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos de los que se enumeran en la presente Información para el paciente. No utilices VUMERITY para una afección distinta de la recetada. No compartas VUMERITY con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que tú; podría causarles daño.

Si deseas obtener más información, consulta con tu médico o farmacéutico. Puedes pedirle a tu médico o farmacéutico información sobre VUMERITY redactada para profesionales de la atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes en VUMERITY?

Ingrediente activo: diroximel fumarate

Ingredientes inactivos: crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (no bovino), ácido metacrílico y copolímero de acrilato de etilo, celulosa microcristalina, talco y citrato de trietilo. **Cubierta de la cápsula:** carragenano, hipromelosa, cloruro de potasio y dióxido de titanio. **Tinta de la cubierta de la cápsula:** óxido de hierro, hidróxido de potasio, propilenglicol y goma laca.

Fabricado para: Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, visita www.VUMERITY.com o llama al 1-800-456-2255

La presente Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. Revisado: 03/2024
PPI-54499-03