

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, LMP (5.2) 03/2020
Advertencias y precauciones, Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves (5.3) 03/2020

INDICACIONES Y USO

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

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): Suspenda el tratamiento con VUMERITY a la primera señal 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 a 12 meses. Considere la interrupción de VUMERITY si el recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ 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] $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más que el placebo) fueron flushing o enrojecimiento de la piel, dolor abdominal, diarrea y náuseas. (6.1)

Para informar sobre POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-800-456-2255 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

- 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 obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y ficha técnica para pacientes aprobada por la FDA.
Revisado: 01/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- INDICACIONES Y USO
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento con VUMERITY
 - Información sobre dosificación
 - Instrucciones para la administración
 - Análisis de sangre para evaluar la seguridad luego de iniciar un tratamiento con VUMERITY
 - Pacientes con insuficiencia renal
- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - Anafilaxia y angioedema
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves
 - Linfopenia
 - Daño hepático
 - Flushing o enrojecimiento de la piel
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia en ensayos clínicos
 - Experiencia poscomercialización

- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - Dimethyl fumarate concomitante
- USO EN POBLACIONES ESPECIALES
 - Embarazo
 - Lactancia
 - Uso pediátrico
 - Uso geriátrico
 - Insuficiencia renal
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - Mecanismo de acción
 - Farmacodinámica
 - Farmacocinética
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
 - Toxicología animal y/o farmacología
- ESTUDIOS CLÍNICOS
- FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
 - Forma de suministro
 - Almacenamiento y manejo
- 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 de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos.

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. Dentro de las 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 aspirina con recubrimiento no entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosificación de VUMERITY podría reducir la incidencia o la gravedad del flushing 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 a 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 poblaciones especiales (8.6) y la sección de Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

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. Las señales 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 señales 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. Un caso fatal de LMP ocurrió 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, medicamento 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 en el entorno poscomercialización 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 la primera señal 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 evidentes antes de la aparición de señales 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 señales o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente se volvieron sintomáticos de LMP. Por lo tanto, podría ser útil llevar un control a través de RM para detectar señales 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 señales 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 debido a diferencias en la enfermedad en dichos pacientes.

5.3 Herpes zóster y otras infecciones graves oportunistas

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 señales 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 tracto gastrointestinal, 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 podría 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 aproximadamente 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 regresó al recuento inicial. El seis por ciento (6%) de los pacientes tratados con dimethyl fumarate y <1% de los pacientes tratados con placebo presentaron recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ (límite inferior de lo normal $0.91 \times 10^9/L$). 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 una mayor 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, a pesar de que 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 ensayos clínicos controlados y no controlados con dimethyl fumarate, el 2% de los pacientes presentaron recuentos de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ durante al menos seis meses, y en este grupo, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<0.5 \times 10^9/L$ con un tratamiento continuo. No se ha estudiado VUMERITY ni dimethyl fumarate en pacientes con recuentos bajos de linfocitos preexistentes.

Obtenga un hemograma completo (CBC), que incluya un recuento de linfocitos, antes de iniciar un tratamiento con VUMERITY, 6 meses después de comenzar el tratamiento, y luego cada 6 a 12 meses, a partir de entonces, y según esté clínicamente indicado. Considere la interrupción de VUMERITY en pacientes con recuentos de linfocitos menores de $0.5 \times 10^9/L$ que persisten por más de seis meses. Dado el potencial de recuperación tardía de los recuentos de linfocitos, continúe obteniendo recuentos de linfocitos hasta su recuperación en el caso de que VUMERITY

se suspenda o se interrumpa debido a linfopenia. Considere suspender el tratamiento de pacientes con infecciones graves hasta que estas se resuelvan. Las decisiones sobre si se debe reiniciar o no el tratamiento con VUMERITY deben individualizarse 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 señales y síntomas de daño hepático, incluidas una elevación de las aminotransferasas séricas a más de 5 veces el límite superior de lo normal y la elevación de la bilirrubina total a más de 2 veces el límite superior de lo normal. 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 o muerte. Sin embargo, la combinación de nuevas elevaciones de la aminotransferasa sérica 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 lo normal) 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 Flushing o enrojecimiento de la piel

VUMERITY podría causar flushing o enrojecimiento de la piel (por ejemplo, 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 flushing o enrojecimiento de la piel. Los síntomas de flushing 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 flushing 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 flushing o enrojecimiento de la piel y <1% tuvo síntomas de flushing 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 flushing 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 flushing o enrojecimiento de la piel [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

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)*]
- Flushing o enrojecimiento de la piel [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]

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.

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 flushing o enrojecimiento de la piel, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en el Estudio 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) %
Flushing o enrojecimiento de la piel	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9

Reacciones adversas	Dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día (N=769) %	Placebo (N=771) %
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 (por ejemplo, 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 reacciones gastrointestinales graves fue del 1% en pacientes tratados con dimethyl fumarate.

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 del rango normal (LSN) durante los ensayos controlados. Las elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa a ≥ 3 veces el límite superior del rango normal (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.

Se han informado anomalías de la función hepática (elevaciones en las transaminasas ≥ 3 veces el LSN con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total >2 veces el LSN) luego de la administración de dimethyl fumarate en la experiencia poscomercialización [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Se han informado infección por herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves con la administración de dimethyl fumarate en la experiencia posterior a la comercialización [*Consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Se ha informado rinorrea con el uso de dimethyl fumarate en la experiencia poscomercialización.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Dimethyl fumarate concomitante

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos adecuados sobre riesgos en el desarrollo asociados con el uso de VUMERITY o dimethyl fumarate (que tiene el mismo metabolito activo que VUMERITY) en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la administración de diroximel fumarate durante la preñez o durante todo el transcurso de la preñez y la lactancia produjo efectos adversos en el desarrollo embriofetal 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*].

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. Se desconocen los antecedentes de riesgo de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada.

Datos

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 con toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas (AUC) 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 con toxicidad materna. Las exposiciones plasmáticas (AUC) 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 (AUC) 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

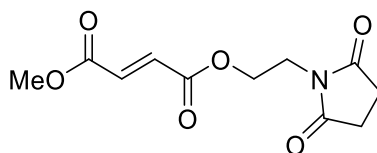
Los estudios clínicos de dimethyl fumarate y VUMERITY no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más que permita determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

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 blanco a 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 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. 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 esterasas y se convierte en su metabolito activo, el monomethyl fumarate (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_{max} de MMF es de 2.5 a 3 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición general (AUC) 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_{max} media de MMF fue de 2.11 mg/L. El AUC 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 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 AUC de MMF, pero resultó en una reducción de aproximadamente el 44% en la C_{max} en comparación con el estado en ayunas [*consulte Dosificación y administración (2.3)*]. La C_{max} de MMF con alimentos bajos en grasas y bajos en calorías (350 a 400 calorías, 10 a 15 g de grasas) y alimentos medios en grasas y en calorías (650 a 700 calorías, 25 a 30 g de grasas) se redujo en aproximadamente un 12% y 25%, respectivamente.

En relación con el estado en ayunas, el t_{max} 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 AUC 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 tracto gastrointestinal, la sangre y los tejidos, hasta el metabolito activo principal, MMF, antes de que alcance la circulación sistémica. El metabolismo adicional de MMF ocurre a través del ciclo del ácido tricarbóxico (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-hidroxiethyl 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 (58-63% de la dosis se excretó como HES en la orina).

Poblaciones especiales

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

La aspirina, 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 descarga 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 muertas (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 machos y hembras 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 con

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 (AUC) para MMF fueron aproximadamente 7-9 veces que en humanos en el RHD. 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 (AUC) 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 con MMF en plasma y exposición a HES (AUC) 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 realizada 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 primario 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.

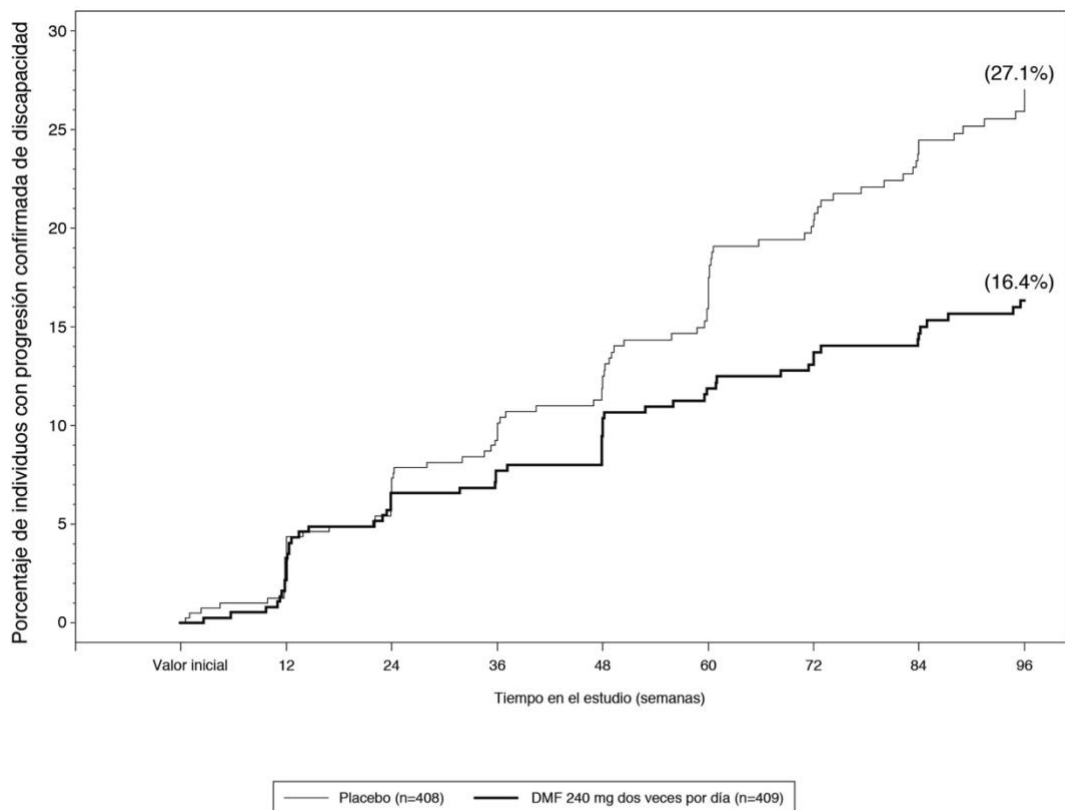
Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir dimethyl fumarate 240 mg dos veces al día (n=410), dimethyl fumarate 240 mg tres veces al día (n=416) o placebo (n=408) durante un período de hasta 2 años. La edad media fue de 39 años, el tiempo promedio desde el diagnóstico fue de 4 años, y la puntuación media de EDSS al inicio del estudio fue de 2. El tiempo promedio 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 P
Criterios de valoración clínicos	N=410	N=408	
Proporción de recaídas (criterio de valoración primario)	27%	46%	<0.0001
Reducción del riesgo relativo	49%		
Tasa anual de recaídas	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 de 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 o con hipertrofia reciente	45%	27%	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años Medio (promedio)	0.1 (0)	1.8 (0)	
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones	93%	62%	
1 lesión	5%	10%	
2 lesiones	<1%	8%	
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)



OBSERVACIÓN: La progresión confirmada de discapacidad se define como un aumento de al menos 1.0 punto en la escala EDSS desde un puntaje EDSS inicial ≥ 1.0 confirmado durante 12 semanas, o al menos un aumento de 1.5 puntos en la escala EDSS desde un puntaje 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 primario fue la tasa anual de recaída 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 edad media fue de 37 años, el tiempo promedio desde el diagnóstico fue de 3 años y la puntuación media de la escala EDSS al inicio del estudio fue de 2.5. El tiempo promedio usando el fármaco del 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 P
Criterios de valoración clínicos	N=359	N=363	
Tasa anual de recaídas	0.224	0.401	<0.0001
Reducción relativa	44%		
Proporción de recaídas	29%	41%	0.0020
Reducción del riesgo relativo	34%		
Proporción con progresión de la discapacidad	13%	17%	0.25
Reducción del riesgo relativo	21%		
Criterios de valoración de 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 o con hipertrofia reciente	27%	12%	
Número de lesiones Gd+ a los 2 años Medio (promedio)	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
Porcentaje de sujetos con			
0 lesiones	80%	61%	
1 lesión	11%	17%	
2 lesiones	3%	6%	
3 a 4 lesiones	3%	2%	
5 o más lesiones	3%	14%	
Reducción de probabilidades relativas (porcentaje)	74%		<0.0001
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 dosis inicial de 30 días (frasco de 106 cápsulas), NDC 64406-020-01.

Frasco de dosis de mantenimiento de 30 días (frasco de 120 cápsulas), NDC 64406-020-03.

16.2 Almacenamiento y manejo

Guardar a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); temperaturas permitidas durante el transporte de 15 °C a 30 °C (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 se les proporcionará un frasco de dosis inicial: una cápsula dos veces al día durante los primeros 7 días y, luego, dos cápsulas dos veces al día. 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 señales 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 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 de personalidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Herpes zóster y otras infecciones graves oportunistas

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 señales 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 a 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)*].

Flushing o enrojecimiento de la piel y reacciones gastrointestinales (GI)

El flushing o enrojecimiento de la piel y las reacciones GI (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son las reacciones más comunes, especialmente, al inicio del tratamiento, y podrían disminuir con el tiempo. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan flushing o enrojecimiento de la piel persistente o severo, o reacciones gastrointestinales. Indique a los pacientes que presentan flushing o enrojecimiento de la piel que tomar VUMERITY con alimentos (evitar las comidas o meriendas con alto contenido de grasas y calorías) o tomar una aspirina con recubrimiento no entérico antes de tomar VUMERITY podría ayudar [*consulte Dosificación y administración (2.2)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Embarazo

Indique a las pacientes que, si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras toman VUMERITY deberán informar a su proveedor de atención médica [*Consulte Uso en poblaciones especiales (8.1)*].

54499-03 SP

Fabricado para:
Biogen Inc.
Cambridge, MA 02142

VUMERITY es una marca registrada de Biogen.
© Biogen 2019 - 2021

Información para el Paciente VUMERITY (diroximel fumarate) Cápsulas de liberación prolongada
<p>¿Qué es VUMERITY?</p> <ul style="list-style-type: none"> • VUMERITY es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluidos el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos. • Se desconoce si VUMERITY es seguro y efectivo en niños.
<p>No tomes VUMERITY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si 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. • Si 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. • 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 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 ronchas, urticaria, hinchazón de la cara, labios, boca o 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 ○ Torpeza en los brazos o piernas. ○ Cambios en el pensamiento y la memoria ○ Problemas en la visión ○ Cambios en la personalidad ○ Confusión • 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 a 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

Los efectos secundarios más comunes de VUMERITY incluyen:

- Flushing o enrojecimiento de la piel, rojez, picazón o sarpullido.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago o indigestión.
- El flushing 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 meriendas con alto contenido de grasas y calorías) podría ayudar a reducir el flushing 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 aspirina antes de tomar VUMERITY podría reducir el flushing o enrojecimiento de la piel.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de VUMERITY. Llama a tu médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puedes informar sobre los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

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

¿Cómo se debe guardar VUMERITY?

- Guarda VUMERITY a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (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: 03/2020