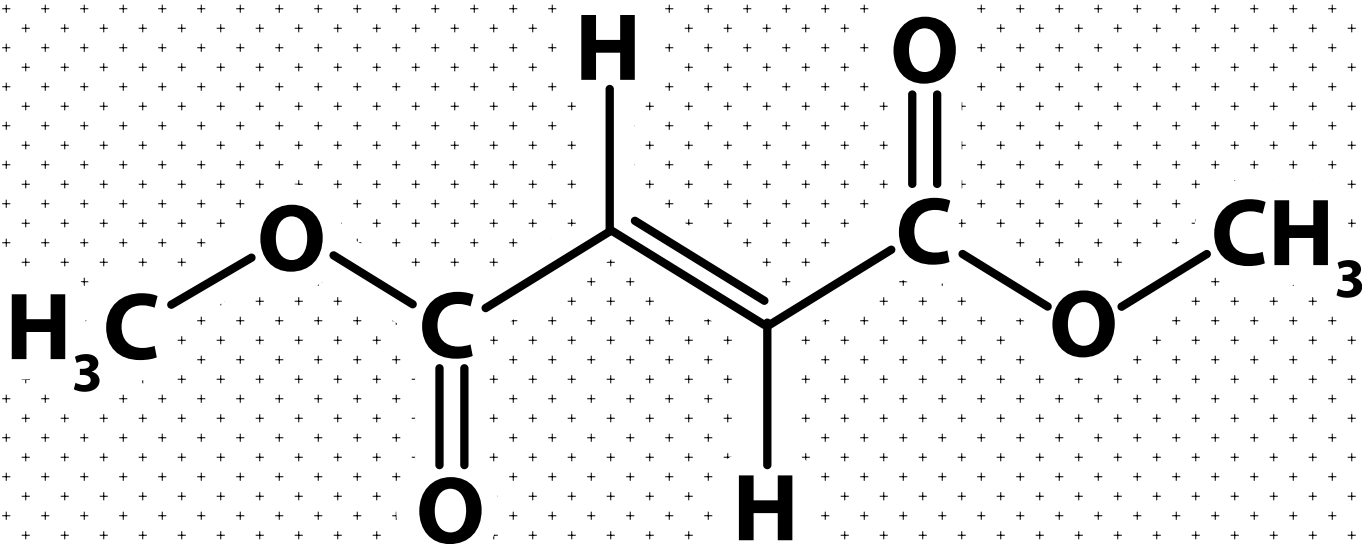


NUEVAS DROGAS:

DIMETILFUMARATO



CLASE FARMACOLÓGICA

N07XX089: Sistema Nervioso. Otras drogas para el Sistema Nervioso.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS Y CONSERVACIÓN

Polvo cristalino blanco a blanquecino. Punto de fusión: 103-104 C.

Solubilidad: altamente soluble en agua, soluble en cloroformo y acetona.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Inmunomodulador

MECANISMO DE ACCIÓN

El dimetilfumarato (DMF) es un derivado de segunda generación del ácido fumarínico, cuyo mecanismo de acción no es completamente conocido, aunque parece que ejerce una acción dual como citoprotector y antiinflamatorio. El DMF reduce los niveles de algunas citoquinas pro-inflamatorias y aumenta las de otras con propiedades antiinflamatorias. Parece, además, que los efectos directos neuroprotectores de DMF y su principal metabolito monometil fumarato (MMF) en la resistencia celular al daño oxidativo se encuentran mediados a través de la vía del factor nuclear (eritroide-derivado 2), incrementando los niveles nucleares de Nrf2 activa, con la consiguiente regulación de genes antioxidantes. Además, inhibe la actividad de los linfocitos T, desviando la respuesta Th1 a Th2.

INDICACIÓN

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR).

DOSIS

La dosis óptima es 240 mg/2 veces al día administrado por vía oral en monoterapia.

VIAS DE ADMINISTRACION

Oral

FARMACOCINÉTICA

Tras su administración oral, DMF se absorbe casi por completo en el intestino delgado. A este nivel, y también en la circulación, es rápidamente hidrolizado por esterases a MMF. El MMF entra en el ciclo de Krebs, degradándose a CO₂ y agua. DMF posee una vida media de eliminación de 12 minutos, y MMF de 36 horas, aunque los efectos biológicos persisten durante mucho más tiempo. La concentración plasmática máxima de MMF se alcanza a las 5-6 horas (t_{máx}), y su unión a proteínas plasmáticas es del 50%.

DMF no se metaboliza a través de las isoenzimas del CYP450.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Durante el tratamiento se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).
- También debe evitarse el uso simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (aminoglucósidos, diuréticos, AINES) dado que pueden aumentar el potencial de reacciones adversas renales.
- Se desaconseja el uso conjunto entre anticonceptivos hormonales y DMF.
- No deben administrarse vacunas atenuadas a los pacientes tratados con DMF debido a que pueden conllevar un mayor riesgo de infección.
- No se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la rubefacción.

ADVERTENCIAS

EMBARAZO: No utilizarlo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no están utilizando métodos anticonceptivos apropiados.

LACTANCIA: No se aconseja su uso durante la lactancia.

PEDIÁTRICAS: No se ha establecido seguridad y eficacia en niños.

GERIÁTRICAS: No se conoce como afecta la edad.

OTROS: Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de un hemograma completo reciente (realizado en los últimos 6 meses) y se recomienda, a su vez, evaluar los hemogramas completos después de 6 meses de tratamiento y cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté, clínicamente indicado. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y de la función hepática (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté, clínicamente indicado.

EFFECTOS COLATERALES O ADVERSOS

Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en los tratados con DMF, rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal y epigastrial), con una frecuencia hasta 5 veces mayor que en placebo y glatirámico, en el caso de la rubefacción. La frecuencia de estos efectos adversos fue mayor al inicio del tratamiento (frecuencia máxima al mes del inicio) y posteriormente disminuyó con el tiempo de tratamiento. Para mitigar dichos efectos, se recomienda iniciar DMF a dosis de 120 mg (dos veces/día) durante una semana y posteriormente, según tolerancia, continuar con 240 mg dos veces al día.

El mecanismo de producción de la rubefacción y acontecimientos asociados parece estar relacionado con la liberación de prostaglandinas y para su manejo se recomienda el uso de AINEs.

El mecanismo de producción de los eventos gastrointestinales es desconocido.

Otras alteraciones que se han descrito con una frecuencia mayor en los grupos tratados con DMF fueron: leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, prurito y proteinuria.

El descenso medio de recuento de leucocitos observado durante el primer año de tratamiento fue del 11 % para leucocitos y 30% para linfocitos (sobre las cifras basales), sin asociarse con un aumento en acontecimientos adversos graves o infecciones graves. Dicho descenso se produjo principalmente entre la semana 4 y la semana 48 de tratamiento, alcanzándose en ese punto una meseta que se mantuvo hasta la semana 98 de tratamiento. En los estudios clínicos se observó una recuperación leve en el recuento de leucocitos a partir de la 4 semana tras la suspensión del tratamiento (por haber completado el tratamiento, o tras suspensión del tratamiento por otros motivos).

La aparición de eventos renales/urinarios, como proteinuria, y hepáticos, sobre todo elevaciones de transaminasas, se notificaron con una frecuencia ligeramente más alta que en los tratados con placebo o glatirámero. En el momento de la autorización, se habían notificado 4 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad degenerativa potencialmente mortal, ocurridos en pacientes en tratamiento con otras formulaciones diferentes de Tecfidera que contenían DMF junto con otros ésteres de ácido fumárico. Todos los pacientes presentaban linfopenia grave. En base a los datos disponibles no se puede confirmar el posible papel de DMF en estos casos. A pesar de que en los ensayos clínicos no se ha observado aumento de la incidencia de infecciones asociadas al descenso de linfocitos, no puede descartarse que exista un riesgo potencial asociado al tratamiento con Tecfidera. Por este motivo, se recomienda monitorizar estrechamente los parámetros hematológicos como medida de minimización del riesgo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al DMF.

SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis.

PRESENTACIÓN

Cápsulas entéricas de 120 (x 14) y 240 mg (x 60).

CONDICIONES DE EXPENDIO

Venta bajo receta

BIBLIOGRAFÍA

- www.anmat.gov.ar
- Disposición 2243/17
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumurato.
- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetifumurato-tecfidera.pdf>

ÚLTIMA REVISIÓN: Noviembre de 2018