

## Para prescribir TECFIDERA, sigue estos pasos:

**1 Después de hablar sobre el uso de TECFIDERA con tu paciente, indícale que lea la Información para el consentimiento del paciente y, si le interesa, solicítale que firme en las secciones indicadas en el Formulario de inicio adjunto.**

Biogen toma muy seriamente la confidencialidad de tu paciente. Si bien los pacientes no tienen la obligación de firmar el Formulario de inicio para recibir TECFIDERA, firmar ambas líneas acelerará su inscripción en los servicios de apoyo de Biogen, como el Programa QuickStart (es decir, Inicio Rápido) y el **Programa con \$0 de copago** (llama al 1-800-456-2255 para conocer los requisitos). Además, con ambas firmas, Biogen tendrá acceso al estado de las prescripciones de tus pacientes en caso de que necesiten ayuda.

**2 Completa el resto del Formulario de inicio.**

Copia ambos lados de la tarjeta del seguro médico del paciente y la tarjeta de beneficios de farmacia, si el paciente tiene una. En algunos casos, la tarjeta del seguro médico y la de beneficios de farmacia pueden ser la misma tarjeta.

**3 Entrega al paciente la hoja de Instrucciones para los pacientes y la hoja de Información para el consentimiento del paciente.**

Luego, envía el Formulario de inicio por fax al 1-855-474-3067. Las prescripciones solo son válidas si se envían por fax.

Una farmacia de la red TECFIDERA se pondrá en contacto con tu paciente para coordinar la entrega del medicamento de venta con receta.

Verifica que todas las secciones del Formulario de inicio se hayan completado. Si lo envías con campos incompletos, se podría retrasar el inicio del tratamiento.

**Si tienes alguna pregunta o deseas recibir más información sobre TECFIDERA, llama al 1-800-456-2255 o visita TecfideraHCP.com.**

# Instrucciones para los pacientes

## ¿Cómo empiezo?

- 1 Lee la Información para el consentimiento del paciente y firma según se indica en la parte sombreada en el Formulario de inicio.**  
Esto te permitirá inscribirte en los servicios de apoyo de Biogen, como el Programa QuickStart (es decir, Inicio Rápido) y el **Programa con \$0 de copago** (llama al 1-800-456-2255 para conocer los requisitos).
- 2 No olvides incluir tu dirección de correo electrónico en el espacio proporcionado.**  
Al darnos tu dirección de correo electrónico, puedes mantenerte al tanto de las novedades de TECFIDERA.
- 3 Tu médico completará el resto del Formulario de inicio.**  
Listo. Tu médico nos enviará el Formulario de inicio por fax.

## ¿Qué sucede después?

- Recibirás varias llamadas telefónicas importantes. Estas llamadas provienen de un coordinador de apoyo de Biogen y de una farmacia de TECFIDERA.
  - Verás el número 919-993-7000, un número 1-800 o "Desconocido" en tu identificador de llamadas. **Es importante que atiendas estas llamadas.** Son para ayudarte a comenzar el tratamiento con TECFIDERA lo más fluida y rápidamente posible.
- Tu medicamento de venta con receta puede enviarse directamente a tu hogar.

**Si tienes alguna pregunta o deseas recibir más información sobre TECFIDERA, llama al 1-800-456-2255 o visita [TECFIDERA.com](http://TECFIDERA.com).**

## Indicación

Tecfidera® (dimetilfumarato) es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple.

## Información importante de seguridad

No uses TECFIDERA si has tenido una reacción alérgica (como ronchas, urticaria, hinchazón del rostro, los labios, la boca o la lengua, o dificultad para respirar) a TECFIDERA o a cualquiera de sus componentes.

Antes de tomar y mientras tomas TECFIDERA, informa a tu médico acerca de cualquier disminución del recuento de glóbulos blancos, infecciones o cualquier otra afección médica.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TECFIDERA?** TECFIDERA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- Reacciones alérgicas
- LMP, una infección cerebral poco común que generalmente lleva a la muerte o a discapacidad grave.
- Disminuciones del recuento de glóbulos blancos. Antes de que empieces a tomar TECFIDERA y periódicamente durante el tratamiento, tu médico deberá revisar tu recuento de glóbulos blancos
- Problemas del hígado. Tu médico debe realizarte análisis de sangre para revisar el funcionamiento del hígado antes de que comiences a tomar TECFIDERA y durante el tratamiento, si fuera necesario. Informa a tu médico de inmediato si presentas algún síntoma de un problema del hígado durante el tratamiento, incluidos:

- cansancio intenso
- pérdida del apetito
- dolor en el lado derecho del abdomen
- orina oscura o marrón (color de té)
- coloración amarillenta en la piel o el blanco de los ojos

### Los efectos secundarios más frecuentes de TECFIDERA

**incluyen** rubor y problemas estomacales. Estos pueden ocurrir especialmente al inicio del tratamiento y es posible que disminuyan con el tiempo. Tomar TECFIDERA con alimentos podría ayudar a reducir el rubor. Llama a tu médico si estos síntomas son molestos o no desaparecen. Pregúntale a tu médico si tomar aspirina antes de tomar TECFIDERA podría reducir el rubor.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TECFIDERA. Llama a tu médico para que te aconseje sobre los efectos secundarios. Puedes reportar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088. **Para obtener más información, visita [daily.med.nlm.nih.gov](http://daily.med.nlm.nih.gov).**

**Informa a tu médico** si estás embarazada o planeas quedar embarazada, o si estás amamantando o planeas amamantar. Se desconoce si TECFIDERA producirá algún daño en tu bebé en gestación o si pasa a la leche materna. Además, informa a tu médico si estás usando medicamentos de venta con o sin receta, vitaminas o suplementos a base de hierbas. Si tomas demasiado TECFIDERA, llama a tu médico o dirígete de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

**Para conocer Información importante de seguridad adicional, consulta la [Información de prescripción completa](#) y la [Información para el paciente](#).** Esta información no tiene el fin de reemplazar las consultas con el médico.

Por favor, lee lo siguiente. Si estás de acuerdo, firma y fecha la sección correspondiente en la página siguiente.

04/18 TEC-US-2747

## I. Autorización para compartir información de salud

Al firmar esta Autorización, autorizo a mi proveedor de atención médica, mi compañía de seguro médico y mis proveedores de farmacia ("Entidades de atención médica") a divulgar a Biogen y a las empresas que trabajan con Biogen (colectivamente, "Biogen"), información de salud relacionada con mi afección médica, tratamiento y cobertura de seguro para que Biogen me proporcione (i) servicios de apoyo (e información y materiales relacionados) acerca de cualquiera de los productos de Biogen, incluso, entre otros, apoyo en línea, servicios de asistencia económica, cumplimiento y persistencia y otros servicios de apoyo relacionados con el tratamiento, (ii) realizar análisis de datos, investigación de mercado y otras actividades comerciales internas, e (iii) información sobre los productos, servicios y programas de Biogen y otros temas de interés para fines de comercialización, educativos y otros. Entiendo que, una vez que mi información de salud se haya divulgado a Biogen, las leyes federales sobre privacidad ya no protegerán la información. No obstante, Biogen acepta proteger mi información de salud usándola y divulgándola solo para los fines autorizados en esta Autorización, o según lo requieran las leyes o reglamentaciones. Entiendo que mi proveedor de farmacia puede recibir remuneración de parte de Biogen a cambio de mi información de salud y/o por cualquier servicio de apoyo que se me proporcione en relación con el tratamiento.

Entiendo que puedo negarme a firmar esta Autorización. Entiendo además que mi tratamiento (incluido el tratamiento con un producto de Biogen), el pago por el tratamiento, la inscripción en un seguro y la elegibilidad para beneficios de seguros no están condicionados por el hecho de que acepte firmar esta Autorización; pero entiendo que si no firmo o si posteriormente cancelo la Autorización, no podré recibir de Biogen servicios de apoyo en relación con el tratamiento.

Puedo cancelar esta Autorización en cualquier momento enviando una carta por correo a: Biogen, 5000 Davis Drive, PO Box 13919, Research Triangle Park, NC, 27709 o en [biogen.com/privacy](http://biogen.com/privacy). Cancelar esta Autorización pondrá fin a mi consentimiento para que mis Entidades de atención médica continúen divulgando mi información de salud a Biogen una vez que estas reciban notificación de mi cancelación, pero no afectará las divulgaciones de información realizadas anteriormente por estas en cumplimiento de esta Autorización. Cancelar esta Autorización no afectará mi capacidad para recibir tratamiento, pago por tratamiento o mi elegibilidad para los seguros médicos.

Esta Autorización caduca dentro de diez (10) años, o un período más breve si así lo requiere una ley pertinente, a partir del día que la firmo, según lo indica la fecha que figura junto a mi firma, a menos que la cancele antes según se indica más arriba.

**Firma en el espacio de la Sección A en la página siguiente para dar tu consentimiento.**

## II. Autorización para los servicios para el paciente y las comunicaciones con fines de comercialización/otras comunicaciones

### Servicios para el paciente

Autorizo a Biogen, y a las empresas que trabajan con Biogen, a prestarme servicios de apoyo relacionados con cualquiera de los productos de Biogen, que incluyen, entre otros: apoyo en línea, servicios de asistencia económica, cumplimiento y persistencia y otros servicios de apoyo relacionados con el tratamiento, así como cualquier información o materiales relacionados con tales servicios. Acepto y autorizo que cualquier enfermero que proporcione dichos servicios de apoyo no es empleado de mi profesional de atención médica. Autorizo a Biogen, y a las empresas que trabajan con Biogen, a que se pongan en contacto conmigo para brindarme dichos servicios e información por correo postal, correo electrónico, fax, teléfono, mensaje de texto (incluso llamadas y mensajes de texto realizados mediante un sistema de discado telefónico automático o un mensaje de voz grabado) y otros medios acordados mutuamente. También autorizo a Biogen, y a las empresas que trabajan con Biogen, a usar mi información de salud en relación con los servicios, incluso, sin limitación, compartir tal información con mi proveedor de atención médica, proveedor de seguro o farmacia. También autorizo que se divulgue mi información de salud a personas específicas que he designado.

### Comunicaciones con fines de comercialización/otras comunicaciones

También autorizo a Biogen, y a las empresas que trabajan con Biogen, a que se comuniquen conmigo por correo postal, correo electrónico, fax, teléfono y mensaje de texto con fines de comercialización o que, de otro modo, me proporcionen información sobre los productos, servicios y programas de Biogen u otros temas de interés, para realizar investigación de mercado o para preguntarme acerca de mi experiencia u opinión sobre dichos temas. Entiendo y acepto que cualquier información que proporcione podrá ser utilizada por Biogen para ayudar a desarrollar nuevos productos, servicios y programas. Ten presente que Biogen no venderá ni transferirá tus datos personales a ningún tercero no relacionado con fines de comercialización sin tu expreso permiso. Entiendo que puedo revocar esta autorización y elegir no recibir servicios o información de Biogen, para lo cual deberé enviar una carta a la dirección que figura más arriba o visitar [biogen.com/privacy](http://biogen.com/privacy).

**Firma en el espacio de la Sección B en la página siguiente para dar tu consentimiento.**

## III. Aceptación de llamadas y mensajes de texto automatizados con fines de comercialización

También doy mi consentimiento para recibir llamadas y mensajes de texto autodiscados y pregrabados con fines de comercialización de Biogen y de empresas que trabajan con Biogen, al/a los número(s) de teléfono que proporcione. Entiendo que no se solicita mi consentimiento como condición de compra o para recibir cualquier producto o servicio de Biogen. Entiendo que puedo revocar esta autorización y elegir no recibir llamadas ni mensajes de texto automatizados con fines de comercialización de Biogen, para lo cual deberé enviar una carta a la dirección que figura más arriba o visitar [biogen.com/privacy](http://biogen.com/privacy).

**Marca la casilla de la Sección C en la página siguiente para dar tu consentimiento.**

**I. Autorización para compartir información de salud**

He leído y comprendo la *Autorización para compartir información de salud* y acepto los términos.

**A**    
Firma del paciente o del representante del paciente Fecha

Si lo firma un representante del paciente, explica la autoridad para actuar en nombre del paciente:

**II. Autorización para los servicios para el paciente y las comunicaciones con fines de comercialización/otras comunicaciones**

He leído y comprendo la *Autorización para servicios para el paciente y las comunicaciones con fines de comercialización/otras comunicaciones*, y acepto los términos.

**B**    
Firma del paciente o del representante del paciente Fecha

Además, autorizo que se divulgue mi información de salud a la(s) siguiente(s) persona(s) designada(s) (opcional):

Persona designada (nombre, en letra de imprenta) Relación

Correo electrónico de la persona designada Teléfono

**III. Aceptación de comunicaciones con fines de comercialización**

He leído y comprendo la *Aceptación para recibir comunicaciones con fines de comercialización* y, por la presente, acepto recibir información de Biogen (opcional).

**Información del paciente**

Masculino  Femenino

Nombre Apellido

Ciudad Estado Código postal

Fecha de nacimiento Dirección de correo electrónico

Número de teléfono principal  
 ¿Podemos dejar un mensaje?

Teléfono del hogar

Número de teléfono principal  
 ¿Podemos dejar un mensaje?

Teléfono celular

Mejor horario para comunicarse:  Mañana  Tarde  Noche

Idioma principal del paciente

**EL PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA DEBE COMPLETAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN**

Se entregaron muestras al paciente de la dosis de 120mg

**Prescripción de TECFIDERA**

**Mes 1**

Prescripción del paquete de inicio con aumento gradual de la dosis de TECFIDERA:

120mg v.o. dos veces al día	durante 7 días	14 cápsulas
240mg v.o. dos veces al día	durante 23 días	46 cápsulas
Sin repetición de receta		

**Meses 2 a 13**

**Prescripción de mantenimiento de TECFIDERA:**

<input type="checkbox"/> 240mg v.o. dos veces al día	durante 90 días	180 cápsulas
		3 repeticiones de receta
<input type="checkbox"/> 240mg v.o. dos veces al día	durante 30 días	60 cápsulas
		11 repeticiones de receta

Consulta el texto que aparece debajo o el material adjunto para conocer las Instrucciones del proveedor de atención médica:

**Programa QuickStart (Opcional, sin cargo para el paciente; solo para los pacientes con seguro comercial\*)**

Sí, autorizo a Biogen a brindarte hasta 3 meses de TECFIDERA a mi paciente sin cargo (un paquete de inicio con aumento gradual de la dosis y recetas de mantenimiento continuas, según sea necesario) hasta que la cobertura del medicamento de venta con receta del paciente esté asegurada. Autorizo a Biogen a enviar esta prescripción a la farmacia designada del Programa QuickStart para que entregue TECFIDERA directamente al paciente mencionado. Se necesitan las firmas del paciente en las secciones [A] y [B] de arriba para acelerar la inscripción en el Programa QuickStart.

\*Los pacientes asegurados con Medicaid, Medicare, VA, DoD, TRICARE® y otros seguros ofrecidos por el gobierno NO cumplen con los requisitos para este programa.

**Prescripción de QuickStart de TECFIDERA:**

Prescripción de aumento gradual de la dosis		
120mg v.o. dos veces al día	durante 7 días	14 cápsulas
240mg v.o. dos veces al día	durante 7 días	14 cápsulas

Prescripción de mantenimiento		
240mg v.o. dos veces al día	durante 14 días	28 cápsulas
		10 repeticiones de receta

**Declaración de necesidad médica**

Diagnóstico principal: ICD 10: G35

Tratamiento actual o más reciente Fechas/Duración

Sin tratamiento modificador de la enfermedad previo

Otros tratamientos (sin incluir las muestras de TECFIDERA)

Altura: pulgadas/cm Peso: lb/kg Alergias

**Información de la persona que realiza la prescripción**

Nombre Apellido

Ciudad Estado Código postal

Teléfono Fax

N.º de NPI N.º de identificación tributaria

Afiliación con clínica/hospital Nombre de contacto en el consultorio

Mejor momento para comunicarse:  Mañana  Tarde

**Información de beneficios médicos**

Seguro primario N.º de póliza

N.º de grupo Teléfono de la compañía de seguros

Nombre del titular de la póliza Apellido del titular de la póliza

**Información de beneficios de farmacia**

Adjunta copias de ambos lados de la(s) tarjeta(s) de beneficios de farmacia del paciente.

Marca si no tiene cobertura  Marca si el paciente tiene un seguro secundario

Farmacia especializada preferida del paciente

**Autorización de la persona que realiza la prescripción\***

En nombre de mi paciente, autorizo a Biogen como mi agente designado a (1) enviar la declaración de necesidad médica que figura previamente y suministrar cualquier información de este formulario al asegurador del paciente mencionado previamente y (2) enviar la prescripción mencionada previamente, por fax u otro método de entrega, a la farmacia elegida por el paciente mencionado previamente. Certifico que el fundamento para prescribir el tratamiento con TECFIDERA es por el diagnóstico principal de ICD-10: G35, y que supervisaré el tratamiento del paciente de manera acorde.

Firma de la persona que realiza la prescripción [se permite la sustitución] No se aceptan firmas en forma de sello.

Fecha

Firma de la persona que realiza la prescripción [entregar según lo indicado] No se aceptan firmas en forma de sello.

Fecha

\*En Nueva York, adjunta las copias de todas las prescripciones a los formularios de prescripción oficiales del Estado de Nueva York.

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TECFIDERA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TECFIDERA.

**TECFIDERA® (dimetil fumarato) cápsulas de liberación retardada, para uso oral**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2013

### CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Dosificación y administración, análisis de sangre previos al inicio del tratamiento (2.2)	1/2017
Advertencias y precauciones, LMP (5.2)	12/2017
Advertencias y precauciones, daño hepático (5.4)	1/2017

### INDICACIONES Y USO

TECFIDERA está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis inicial: 120 mg dos veces al día, por vía oral, durante 7 días (2.1)
- Dosis de mantenimiento después de los 7 días: 240 mg dos veces al día, por vía oral (2.1)
- Tome las cápsulas de TECFIDERA enteras e intactas. No las triture ni las mastique, ni tampoco espolvoree el contenido de la cápsula sobre alimentos (2.1)
- Tome TECFIDERA con o sin alimentos (2.1)

### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de liberación retardada: 120 mg y 240 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad confirmada al dimetil fumarato o a alguno de los excipientes de TECFIDERA. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema: si se producen, descontinúe la toma de TECFIDERA y no la reanude. (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): ante el primer signo o síntoma sugestivo de LMP, suspenda la toma de TECFIDERA. (5.2)
- Linfopenia: realice un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés), incluido un recuento de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA, después de transcurridos 6 meses y, luego, cada 6 a 12 meses. Contemple interrumpir el tratamiento con TECFIDERA si el recuento de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/L$  persiste durante más de seis meses. (5.3)
- Daño hepático: realice un análisis de las concentraciones séricas de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total antes de iniciar la administración de TECFIDERA y durante el tratamiento, según las indicaciones médicas. Descontinúe el tratamiento con TECFIDERA si se sospecha un daño hepático clínicamente significativo provocado por TECFIDERA. (5.4)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  que con el placebo) fueron rubor, dolor abdominal, diarrea y náuseas. (6.1)

**Para denunciar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-800-456-2255 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: en función de los datos obtenidos en animales, puede provocar daño fetal. (8.1)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la documentación del producto para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 12/2017

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

1	INDICACIONES Y USO	
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	
2.1	Información sobre la dosificación	
2.2	Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento	
3	FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES	
4	CONTRAINDICACIONES	
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	
5.1	Anafilaxia y angioedema	
5.2	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
5.3	Linfopenia	
5.4	Daño hepático	
5.5	Rubor	
6	REACCIONES ADVERSAS	
6.1	Experiencia en ensayos clínicos	
6.2	Experiencia poscomercialización	
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	
8.1	Embarazo	
8.2	Lactancia	
8.4	Uso en pacientes pediátricos	
8.5	Uso en pacientes geriátricos	
10	SOBREDOSIS	
11	DESCRIPCIÓN	
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA	
12.1	Mecanismo de acción	
12.2	Farmacodinámica	
12.3	Farmacocinética	
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA	
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad	
13.2	Toxicología y farmacología en animales	
14	ESTUDIOS CLÍNICOS	
16	FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO	
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE	

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

This is a courtesy Spanish translation. For prescribing decisions, please refer to official approved labeling.

Esta una traducción al español de cortesía. En caso de decisiones relativas a la prescripción, consulte la ficha técnica oficial aprobada.

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

TECFIDERA está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información sobre la dosificación

La dosis inicial de TECFIDERA es de 120 mg dos veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento de 240 mg dos veces al día por vía oral. Pueden contemplarse disminuciones temporales de la dosis a 120 mg dos veces al día en personas que no toleren la dosis de mantenimiento. En un plazo de 4 semanas, debe reanudarse la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día. Debe contemplarse la suspensión del tratamiento con TECFIDERA en pacientes que no toleren la reanudación de la dosis de mantenimiento. Puede disminuirse la incidencia del rubor mediante la administración de TECFIDERA junto con alimentos. Como alternativa, la toma de una aspirina con recubrimiento no entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la toma de TECFIDERA puede disminuir la incidencia o la intensidad del rubor [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

La cápsula de TECFIDERA debe tragarse entera e intacta. La cápsula de TECFIDERA no debe triturarse ni masticarse, y el contenido no debe espolvorearse sobre alimentos. TECFIDERA puede tomarse con o sin alimentos.

### 2.2 Análisis de sangre previos al inicio del tratamiento

Realice un hemograma completo (CBC), incluido un recuento de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Realice un análisis de las concentraciones séricas de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

## 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

TECFIDERA se comercializa en forma de cápsulas duras de gelatina de liberación retardada que contienen 120 mg o 240 mg de dimetilfumarato. Las cápsulas de 120 mg tienen una tapa verde y cuerpo blanco. En el cuerpo, llevan la impresión "BG-12 120 mg" en tinta negra. Las cápsulas de 240 mg tienen una tapa verde y cuerpo verde. En el cuerpo, llevan la impresión "BG-12 240 mg" en tinta negra.

## 4 CONTRAINDICACIONES

TECFIDERA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad confirmada al dimetilfumarato o a alguno de los excipientes de TECFIDERA. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Anafilaxia y angioedema

TECFIDERA puede causar anafilaxia y angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y los síntomas han incluido dificultad para respirar, urticaria e inflamación de la garganta y la lengua. Debe indicarse a los pacientes que discontinúen el tratamiento con TECFIDERA y busquen atención médica de inmediato en caso de presentar 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 TECFIDERA. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que, por lo general, solo se produce en pacientes inmunocomprometidos y que usualmente provoca la muerte o una discapacidad grave. Se produjo un caso mortal de LMP en un paciente que recibió TECFIDERA durante 4 años mientras participaba 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 TECFIDERA [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. El paciente no tenía ninguna otra afección médica sistémica identificada que produjera un compromiso del funcionamiento del sistema inmunitario ni había sido tratado anteriormente con natalizumab, que tiene una asociación conocida a la LMP. El paciente tampoco estaba tomando ningún inmunodepresor ni inmunomodulador de forma simultánea.

La LMP también se ha producido durante la poscomercialización en presencia de linfopenia ( $<0.8 \times 10^9/L$ ) persistente durante más de 6 meses. Si bien el papel de la linfopenia en estos casos es incierto, la mayoría de los casos se produjeron en pacientes con recuentos de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/L$ .

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

Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) pueden ser evidentes antes de presentarse signos o síntomas clínicos. Se han informado casos de LMP, diagnosticados en función de los hallazgos de la RM y de la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de la LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos contra la EM asociados a la LMP. Muchos de estos pacientes luego presentaron síntomas de la LMP.

Por lo tanto, puede ser útil monitorizar al paciente mediante RM en busca de signos sugestivos de LMP, y los hallazgos sospechosos deben impulsar una mayor investigación para poder realizar un diagnóstico precoz de LMP en caso de estar presente. Se ha informado una menor morbimortalidad relacionada con la LMP tras la suspensión de otro medicamento contra la EM asociado a la LMP en pacientes con LMP que, inicialmente, no presentaban síntomas, en comparación con aquellos pacientes con LMP que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección precoz y a la suspensión del tratamiento contra la EM o a diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

### 5.3 Linfopenia

TECFIDERA puede disminuir los recuentos de linfocitos. En los ensayos sobre EM controlados con placebo, los recuentos medios de linfocitos disminuyeron en aproximadamente un 30% durante el primer año de tratamiento con TECFIDERA y luego permanecieron estables. Cuatro semanas después de suspender el tratamiento con TECFIDERA, los recuentos medios de linfocitos aumentaron, pero no retornaron a los valores iniciales. El 6% de los pacientes tratados con TECFIDERA y <1% de los pacientes tratados con el 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%) y de infecciones graves (2% frente a 2%) fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA o con el placebo, respectivamente. No hubo una mayor incidencia de infecciones graves observada en pacientes con recuentos de linfocitos  $<0.8 \times 10^9/L$  o  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  en los ensayos clínicos controlados, si bien un paciente en un estudio de ampliación contrajo LMP en presencia 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, 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 la continuación del tratamiento. TECFIDERA no se ha estudiado en pacientes con recuentos de linfocitos bajos preexistentes.

Realice un CBC, incluido un recuento de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA, 6 meses después de iniciar el tratamiento y, luego, cada 6 a 12 meses y según esté clínicamente indicado. Contemple interrumpir el tratamiento con TECFIDERA en pacientes con recuentos de linfocitos menores de  $0.5 \times 10^9/L$  persistentes durante más de seis meses. Dada la posibilidad de demora en la recuperación de los recuentos de linfocitos, continúe obteniendo recuentos de linfocitos hasta su recuperación si se suspende permanente o temporalmente el tratamiento con TECFIDERA debido a la linfopenia. Contemple suspender el tratamiento en pacientes con infecciones graves hasta su resolución. Las decisiones respecto de reanudar o no el tratamiento con TECFIDERA deben individualizarse en función de las circunstancias clínicas.

### 5.4 Daño hepático

Se han informado casos clínicamente significativos de daño hepático en pacientes tratados con TECFIDERA durante la poscomercialización. El inicio ha oscilado entre unos pocos días hasta varios meses después de iniciar el tratamiento con TECFIDERA. Se han observado signos y síntomas de daño hepático, incluido el aumento de las aminotransferasas séricas a concentraciones mayores de 5 veces el límite superior de la normalidad, así como una elevación



de la bilirrubina total a más de 2 veces el límite superior de la normalidad. Estas anomalías se resolvieron al discontinuar el tratamiento. Algunos casos requirieron hospitalización. Ninguno de los casos informados produjo insuficiencia hepática, trasplante de hígado o muerte. Sin embargo, la combinación de nuevas elevaciones de las aminotransferasas séricas con mayores concentraciones de bilirrubina provocada por daño hepatocelular medicamentoso es un factor pronóstico importante de daño hepático grave que podría provocar insuficiencia hepática aguda, trasplante de hígado o muerte en algunos pacientes.

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

Realice un análisis de las concentraciones séricas de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina (FA) y la bilirrubina total antes del tratamiento con TECFIDERA y durante este, según las indicaciones médicas. Descontinúe el tratamiento con TECFIDERA si se sospecha un daño hepático clínicamente significativo provocado por TECFIDERA.

## **5.5 Rubor**

TECFIDERA puede causar rubor (p. ej., calor, enrojecimiento, comezón y/o sensación de quemazón). En los ensayos clínicos, el 40% de los pacientes tratados con TECFIDERA presentaron rubor. Los síntomas de rubor generalmente comenzaron poco después de iniciar el tratamiento con TECFIDERA y tendieron a mejorar o resolverse con el tiempo. En la mayoría de los pacientes que presentaron rubor, este fue de intensidad leve o moderada. El 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con TECFIDERA debido al rubor, y <1% presentó síntomas graves de rubor que no pusieron en riesgo la vida, pero requirieron hospitalización. La administración de TECFIDERA junto con alimentos podría reducir la incidencia de rubor. Como alternativa, la toma de una aspirina con recubrimiento no entérico (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la toma de TECFIDERA puede disminuir la incidencia o la intensidad del rubor [*consulte Dosificación y administración (2.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Anafilaxia y angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Linfopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Daño hepático [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Rubor [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de manera directa con los índices observados en ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más que con el placebo) observadas con el uso de TECFIDERA fueron rubor, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

#### Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con placebo

En los dos estudios bien controlados que demostraron la eficacia, 1529 pacientes recibieron TECFIDERA con una exposición global de 2244 años-persona [consulte Estudios clínicos (14)].

Las reacciones adversas presentadas en la siguiente tabla se basan en información de seguridad de 769 pacientes tratados con TECFIDERA de 240 mg dos veces al día y 771 pacientes tratados con el placebo.

**Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios 1 y 2 informadas para TECFIDERA de 240 mg dos veces al día con una incidencia  $\geq 2\%$  mayor que con el placebo**

	TECFIDERA N = 769 %	Placebo N = 771 %
Rubor	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Prurito	8	4
Sarpullido	8	3
Albúmina en orina	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

#### *Gastrointestinales*

TECFIDERA provocó eventos GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). La incidencia de los eventos GI fue superior al principio del tratamiento (principalmente en el mes 1) y, por lo general, disminuyó con el tiempo en pacientes tratados con TECFIDERA en comparación con el placebo. El 4% de los pacientes tratados con TECFIDERA y menos del 1% de los pacientes tratados con el placebo descontinuaron el tratamiento debido a eventos GI. La incidencia de eventos GI graves fue del 1% en pacientes tratados con TECFIDERA.

#### *Transaminasas hepáticas*

Se observó un aumento de la incidencia de elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con TECFIDERA, principalmente durante los primeros seis meses de tratamiento, y la mayoría de los pacientes con elevaciones presentaron concentraciones  $< 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) durante los ensayos controlados. Las elevaciones de la alanina-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa  $\geq 3$  veces el LSN se produjeron en una pequeña cantidad de pacientes tratados tanto con TECFIDERA como con el placebo y fueron equilibradas entre los grupos. No hubo elevaciones de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN con elevaciones simultáneas de la bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN. Las suspensiones debidas a

transaminasas hepáticas elevadas fueron <1% y fueron similares en los pacientes tratados con TECFIDERA o con el placebo.

### *Eosinofilia*

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

### Reacciones adversas en estudios controlados con placebo y no controlados

En estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes han recibido TECFIDERA y se les ha dado seguimiento durante períodos de hasta 4 años, con una exposición global de 4603 años-persona. Aproximadamente 1162 pacientes han recibido más de 2 años de tratamiento con TECFIDERA. El perfil de reacciones adversas de TECFIDERA en los estudios clínicos no controlados concordó con el de la experiencia en los ensayos clínicos controlados con placebo.

## **6.2 Experiencia poscomercialización**

Se identificó la siguiente reacción adversa durante el uso poscomercialización de TECFIDERA. Como estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o determinar una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han informado anomalías en el funcionamiento hepático (elevaciones en las transaminasas  $\geq 3$  veces el LSN con elevaciones simultáneas en la bilirrubina total  $>2$  veces el LSN) tras la administración de TECFIDERA en la experiencia poscomercialización [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Registro de exposición durante el embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que monitoriza los desenlaces del embarazo en mujeres expuestas a TECFIDERA durante la gestación. Aconseje a las pacientes inscribirse llamando al 1-866-810-1462 o visitando [www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com).

#### Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de TECFIDERA en embarazadas. En animales, se observaron efectos adversos sobre la supervivencia de las crías, el crecimiento, la maduración sexual y el funcionamiento neuroconductual al administrar dimetilfumarato (DMF) durante la preñez y la lactancia en dosis clínicamente pertinentes [*consultar Datos*].

En la población general de los EE. UU., el riesgo inicial estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente confirmados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo inicial de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

## Datos

### Datos en animales

En ratas que recibieron DMF por vía oral (25, 100, 250 mg/kg/día) durante toda la organogénesis, se observó toxicidad embriofetal (disminución del peso corporal fetal y demora en la osificación) con la dosis más alta evaluada. Esta dosis también produjo signos de toxicidad materna (disminución del peso corporal). La exposición plasmática (ABC) al monometilfumarato (MMF), el principal metabolito circulante, con la dosis sin efecto es de aproximadamente tres veces la exposición en humanos a la dosis recomendada para seres humanos (RHD, por sus siglas en inglés) de 480 mg/día. En conejos que recibieron DMF por vía oral (25, 75 y 150 mg/kg/día) durante toda la organogénesis, se observó embriofetalidad y disminución del peso corporal materno con la dosis más alta evaluada. El ABC plasmática del MMF con la dosis sin efecto es de aproximadamente 5 veces la observada en seres humanos con la RHD.

La administración oral de DMF (25, 100 y 250 mg/kg/día) en ratas durante toda la organogénesis y la lactancia produjo un aumento de la letalidad, disminuciones persistentes en el peso corporal, demora en la maduración sexual (crías machos y hembras) y disminución del peso testicular con la dosis más alta evaluada. Se observó deficiencia neuroconductual con todas las dosis. No se identificó ninguna dosis sin efecto respecto de la toxicidad sobre el desarrollo. La dosis más baja evaluada se relacionó con un ABC plasmática del MMF menor que la observada en seres humanos con la RHD.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de DMF o MMF en la leche humana. Se desconocen los efectos sobre los bebés alimentados con leche materna y sobre la producción de leche.

Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de TECFIDERA de la madre y todo efecto adverso posible del fármaco o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

## **8.4 Uso en pacientes pediátricos**

No se ha determinado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

## **8.5 Uso en pacientes geriátricos**

Los estudios clínicos realizados con TECFIDERA no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años y más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

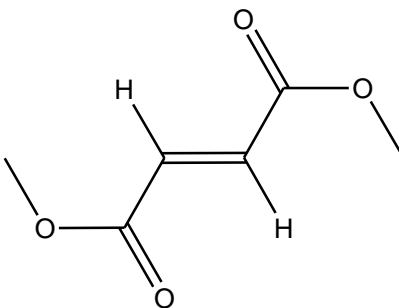
## **10 SOBREDOSIS**

Se han informado casos de sobredosis de TECFIDERA. Los síntomas descritos en estos casos fueron compatibles con el perfil conocido de eventos adversos de TECFIDERA.

No hay intervenciones terapéuticas conocidas que mejoren la eliminación de TECFIDERA, ni tampoco un antídoto conocido. En caso de sobredosis, inicie el tratamiento sintomático según esté clínicamente indicado.

## 11 DESCRIPCIÓN

TECFIDERA contiene dimetilfumarato, que también se conoce por su denominación química, dimetil (E) butenedioato, (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>). Tiene la siguiente estructura:



El dimetilfumarato es un polvo entre blanco y blanquecino que es altamente hidrosoluble y tiene una masa molecular de 144.13.

TECFIDERA se suministra en forma de cápsulas duras de gelatina de liberación retardada para administración oral que contienen 120 mg o 240 mg de dimetilfumarato y los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica, talco, dióxido coloidal de silicio (sílice), estearato de magnesio, citrato de trietilo, copolímero de ácido metacrílico de tipo A, dispersión del copolímero de ácido metacrílico, simeticona (emulsión al 30%), lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. La carcasa de la cápsula, impresa con tinta negra, contiene los siguientes excipientes: gelatina, dióxido de titanio, azul FD&C 1; azul brillante FCF, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo por el cual el dimetilfumarato (DMF) ejerce su acción terapéutica en personas con esclerosis múltiple. Se ha demostrado que el DMF y el metabolito, el monometilfumarato (MMF), activan la vía del factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2 (Nrf2) *in vitro* e *in vivo* en animales y en seres humanos. La vía del Nrf2 participa en la respuesta celular al estrés oxidativo. El MMF se ha identificado como un agonista de los receptores del ácido nicotínico *in vitro*.

## 12.2 Farmacodinámica

### Potencial de prolongar el intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT controlado con placebo y realizado en sujetos sanos, no se obtuvieron pruebas de que el dimetilfumarato provocara una prolongación del intervalo QT de trascendencia clínica (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90% para el mayor QTc ajustado según el placebo y corregido según el valor inicial fue inferior a los 10 ms).

## 12.3 Farmacocinética

Tras la administración oral de TECFIDERA, el dimetilfumarato experimenta una hidrólisis presistémica rápida por esterasas y se convierte en su metabolito activo, el monometilfumarato (MMF). El dimetilfumarato no es cuantificable en plasma tras la administración oral de TECFIDERA. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con TECFIDERA se realizaron con concentraciones plasmáticas de MMF. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en sujetos con esclerosis múltiple y voluntarios sanos.

### Absorción

La mediana de la  $T_{m\acute{a}x}$  del MMF es de 2 a 2.5 horas. La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la exposición global (ABC) aumentaron aproximadamente en forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg). Tras la administración de TECFIDERA de 240 mg dos veces al día con alimentos, la  $C_{m\acute{a}x}$  media del MMF fue de 1.87 mg/L, y el ABC fue de 8.21 mg·h/L en pacientes con EM.

Una comida rica en grasas y en calorías no influyó en el ABC del MMF, pero disminuyó su  $C_{m\acute{a}x}$  en un 40%. La  $T_{m\acute{a}x}$  aumentó de 2.0 a 5.5 horas. En este estudio, la incidencia del rubor disminuyó en aproximadamente un 25% en el estado posprandial.

### Distribución

El volumen aparente de distribución del MMF varía entre 53 y 73 L en sujetos sanos. La unión del MMF a las proteínas plasmáticas humanas es del 27% al 45% y es independiente de la concentración.

### Metabolismo

En los seres humanos, el dimetilfumarato es metabolizado en gran medida por las esterasas, que están en todo el tubo digestivo, la sangre y los tejidos, antes de llegar a la circulación sistémica. El MMF es metabolizado aún más a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA, por sus siglas en inglés), sin participación del sistema del citocromo P450 (CYP, por sus siglas en inglés). El MMF, el ácido fumárico y el ácido cítrico, y la glucosa son los principales metabolitos en el plasma.

### Eliminación

La exhalación de  $CO_2$  es la principal vía de eliminación y da cuenta de aproximadamente el 60% de la dosis de TECFIDERA. La eliminación renal y fecal son vías secundarias de eliminación y dan cuenta del 16% y el 1% de la dosis, respectivamente. En la orina, se encontraron cantidades mínimas inalteradas de MMF.

La vida media de eliminación del MMF es de aproximadamente 1 hora y, tras 24 horas, no hay MMF en circulación en la mayoría de las personas. El MMF no se acumula tras múltiples dosis de TECFIDERA.

### Poblaciones específicas

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal, el sexo o la edad.

No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, no sería de prever que ninguna de estas afecciones influya sobre la exposición al MMF y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

### Estudios de interacción farmacológica

No se identificaron posibles interacciones farmacológicas con el dimetilfumarato o el MMF en estudios *in vitro* de inhibición e inducción del CYP, ni tampoco en estudios de las P-glucoproteínas. Las dosis únicas del interferón beta-1a o del acetato de glatirámico no alteraron la farmacocinética del MMF. La aspirina, administrada aproximadamente 30 minutos antes de TECFIDERA, no alteró la farmacocinética del MMF.

### Anticonceptivos orales

La administración simultánea del dimetilfumarato con un anticonceptivo oral combinado (norelgestromina y etinilestradiol) no produjo ningún efecto de interés en la exposición a los anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

Se realizaron estudios sobre la carcinogénesis del dimetilfumarato (DMF) en ratones y ratas. En los ratones, la administración oral del DMF (25, 75, 200 y 400 mg/kg/día) durante un máximo de dos años produjo un aumento en los tumores de estómago no glandular (estómago anterior) y riñón: carcinomas epidermoides y papilomas del estómago anterior en machos y hembras a 200 y 400 mg/kg/día; leiomiomas del estómago anterior con dosis de 400 mg/kg/día en machos y hembras; adenomas y carcinomas de los túbulos renales con dosis de 200 y 400 mg/kg/día en machos; y adenomas de los túbulos renales con dosis de 400 mg/kg/día en hembras. La exposición plasmática al MMF (ABC) con la dosis más alta que no se relacionó con tumores en los ratones (75 mg/kg/día) fue similar a la observada en seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos (RHD) de 480 mg/día.

En ratas, la administración oral del DMF (25, 50, 100 y 150 mg/kg/día) durante un máximo de dos años produjo aumentos en los carcinomas epidermoides y los papilomas del estómago anterior con todas las dosis evaluadas en machos y hembras, así como en los adenomas de células

intersticiales testiculares (Leydig) con dosis de 100 y 150 mg/kg/día. El ABC plasmática del MMF con la dosis más baja evaluada fue menor que la observada en seres humanos con la RHD.

### Mutagénesis

El dimetilfumarato (DMF) y el monometilfumarato (MMF) no fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames). El DMF y el MMF fueron clastogénicos en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos de sangre humana periférica en ausencia de activación metabólica. El DMF no fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de los micronúcleos en ratas.

### Alteración de la fertilidad

En ratas macho, la administración oral del DMF (75, 250 y 375 mg/kg/día) antes y durante todo el período de apareamiento no tuvo efectos sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron aumentos en la falta de movilidad de los espermatozoides con las dosis intermedia y alta. La dosis sin efecto que produjo efectos adversos sobre los espermatozoides es similar a la dosis recomendada para seres humanos (RHD) de 480 mg/día en función de la superficie corporal ( $\text{mg/m}^2$ ).

En las ratas hembra, la administración oral del DMF (20, 100 y 250 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y, luego, hasta el séptimo día de gestación provocó alteración del ciclo estrual y aumentos en la embrioletalidad con la dosis más alta evaluada. La dosis más alta que no se relacionó con efectos adversos (100 mg/kg/día) es el doble que la RHD en función de los  $\text{mg/m}^2$ .

Se observó toxicidad testicular (degeneración epitelial germinal, atrofia, hipospermia y/o hiperplasia) con dosis clínicamente pertinentes en ratones, ratas y perros en estudios sobre la toxicidad oral subcrónica y crónica del DMF, y en un estudio sobre la toxicidad oral crónica que evaluó una combinación de cuatro ésteres de ácido fumárico (incluido el DMF) en ratas.

## **13.2 Toxicología y farmacología en animales**

Se observó toxicidad renal tras la administración oral repetida del dimetilfumarato (DMF) en ratones, ratas, perros y monos. Se observó regeneración epitelial de los túbulos renales, sugestiva de daño epitelial tubular, en todas las especies. Se observó hiperplasia de los túbulos renales en ratas, con la administración por hasta dos años. Se observó atrofia cortical y fibrosis intersticial en perros y monos con dosis superiores a los 5 mg/kg/día. En monos, la dosis más alta evaluada (75 mg/kg/día) se relacionó con necrosis de células individuales y fibrosis intersticial multifocal y difusa, lo cual indica una pérdida irreversible del tejido y el funcionamiento renal. En perros y monos, la dosis de 5 mg/kg/día se relacionó con exposiciones plasmáticas al MMF menores o similares a las observadas en seres humanos con la dosis recomendada para seres humanos (RHD).

Se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia y la gravedad de la degeneración de la retina en ratones tras la administración oral del DMF durante un máximo de dos años en dosis por encima de 75 mg/kg/día, una dosis relacionada con una exposición plasmática (ABC) al MMF similar a la observada en seres humanos con la RHD.



## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se demostró la eficacia y la seguridad de TECFIDERA en dos estudios (estudios 1 y 2) que evaluaron TECFIDERA administrado dos o tres veces al día en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). La dosis inicial de TECFIDERA fue de 120 mg dos o tres veces al día durante los primeros 7 días, seguida por un aumento a 240 mg dos o tres veces al día. Ambos estudios incluyeron a pacientes que hubieran presentado al menos una recaída durante el año anterior al estudio o una resonancia magnética (RM) de cerebro que demostrara al menos una lesión realzada con gadolinio (Gd+) dentro de las 6 semanas anteriores a la asignación aleatoria. También se evaluó la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés), y los pacientes podían tener puntuaciones de entre 0 y 5. Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio, cada 3 meses y al momento de sospecha de la recaída. Las evaluaciones por RM se realizaron al inicio, al mes 6 y al primer y segundo año en un subconjunto de pacientes (44% en el estudio 1 y 48% en el estudio 2).

### Estudio 1: Ensayo sobre la EMRR controlado con placebo

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dos años de duración, con 1234 pacientes con EMRR. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que presentaron una recaída a los 2 años. Los criterios de valoración adicionales a los 2 años incluyeron la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con hipertrofia reciente, la cantidad de lesiones hipointensas nuevas en T1, la cantidad de lesiones Gd+, el índice anualizado de recaídas (IAR) y el tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad. La progresión confirmada de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1 punto con respecto al valor inicial de la EDSS (aumento de 1.5 puntos para los pacientes con un valor inicial de 0 en la EDSS) mantenido durante 12 semanas.

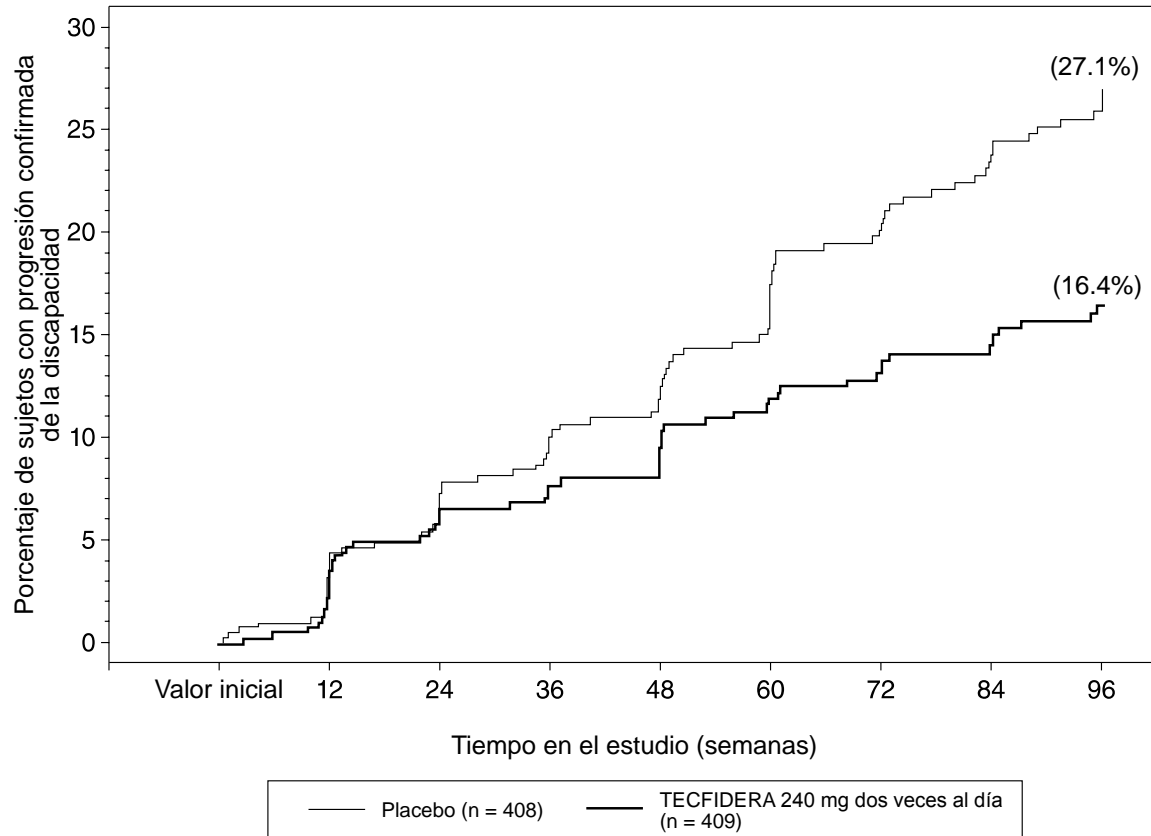
Los pacientes fueron asignados al azar para recibir TECFIDERA de 240 mg dos veces al día (n = 410), TECFIDERA de 240 mg tres veces al día (n = 416) o un placebo (n = 408) durante un máximo de 2 años. La mediana de edad fue de 39 años, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 4 años, y la mediana de la puntuación de la EDSS al inicio fue de 2. La mediana del tiempo de tratamiento con el fármaco del estudio para todos los grupos de tratamiento fue de 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron las 96 semanas con el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron del 69% para los pacientes asignados a TECFIDERA de 240 mg dos veces al día, del 69% para los pacientes asignados a TECFIDERA de 240 mg tres veces al día y del 65% para los pacientes asignados a los grupos del placebo.

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

**Tabla 2: Resultados clínicos y de RM en el estudio 1**

	<b>TECFIDERA 240 mg dos veces al día</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	N = 410	N = 408	
Proporción con recaídas (criterio principal de valoración)	27%	46%	<0.0001
Reducción del riesgo relativo	49%		
Índice anualizado de recaídas	0.172	0.364	<0.0001
Reducción relativa	53%		
Proporción con progresión de la discapacidad	16%	27%	0.0050
Reducción del riesgo relativo	38%		
<b>Criterios de valoración por RM</b>	N = 152	N = 165	
Media de la cantidad 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%	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años Media (mediana)	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 la probabilidad relativa (porcentaje)	90%		<0.0001
Cantidad media de lesiones hipointensas nuevas en T1 durante 2 años	1.5	5.6	<0.0001

**Figura 1: Tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad de 12 semanas (estudio 1)**



NOTA: La progresión confirmada de la discapacidad se define como un aumento de al menos 1.0 punto en la EDSS a partir de un valor inicial en la EDSS  $\geq 1.0$  confirmado durante 12 semanas o un aumento de al menos 1.5 puntos en la EDSS a partir de un valor inicial en la EDSS de 0 confirmado durante 12 semanas.

### Estudio 2: Ensayo sobre la EMRR controlado con placebo

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

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir TECFIDERA de 240 mg dos veces al día (n = 359), TECFIDERA de 240 mg tres veces al día (n = 345), un fármaco de comparación sin enmascaramiento (n = 350) o un placebo (n = 363) durante un máximo de 2 años. La mediana de edad fue de 37 años, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 3 años, y la mediana de la puntuación de la EDSS al inicio fue de 2.5 años. La mediana de tiempo de

tratamiento con el fármaco del estudio en todos los grupos de tratamiento fue de 96 semanas. Los porcentajes de pacientes que completaron las 96 semanas con el fármaco del estudio por grupo de tratamiento fueron del 70% para los pacientes asignados a TECFIDERA de 240 mg dos veces al día, del 72% para los pacientes asignados a TECFIDERA de 240 mg tres veces al día y del 64% para los pacientes asignados a los grupos del placebo.

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

**Tabla 3: Resultados clínicos y de RM en el estudio 2**

	<b>TECFIDERA 240 mg dos veces al día</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>	N = 359	N = 363	
Índice anualizado de recaídas	0.224	0.401	<0.0001
Reducción relativa	44%		
Proporción con 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%		
<b>Criterios de valoración por RM</b>	N = 147	N = 144	
Media de la cantidad 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%	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años			
Media (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%	
3 a 4 lesiones	3%	2%	
5 o más lesiones	3%	14%	
Reducción de la probabilidad relativa (porcentaje)	74%		<0.0001
Cantidad media de lesiones hipointensas nuevas en T1 durante 2 años	3.0	7.0	<0.0001

## 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

TECFIDERA se comercializa en forma de cápsulas duras de gelatina de liberación retardada en dos concentraciones que contienen 120 mg o 240 mg de dimetilfumarato. Las cápsulas verde y blanco de 120 mg llevan la impresión "BG-12 120 mg" en tinta negra. Las cápsulas verdes de 240 mg llevan la impresión "BG-12 240 mg" en tinta negra. TECFIDERA se comercializa de la siguiente manera:

Paquete de inicio para 30 días (NDC 64406-007-03):

Frasco para 7 días con cápsulas de 120 mg (14 cápsulas)

Frasco para 23 días con cápsulas de 240 mg (46 cápsulas)

Cápsulas de 120 mg:

Frasco para 7 días con 14 cápsulas (NDC 64406-005-01)

Cápsulas de 240 mg:

Frasco para 30 días con 60 cápsulas (NDC 64406-006-02)

Almacenar a una temperatura de entre 15°C y 30°C (59°F a 86°F). Proteger las cápsulas de la luz. Almacenar en el envase original.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que lean la documentación para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

### Dosificación

Informe a los pacientes que recibirán dos concentraciones de TECFIDERA al iniciar el tratamiento: cápsulas de 120 mg para la dosis inicial de 7 días y cápsulas de 240 mg para la dosis de mantenimiento. Ambas deben tomarse dos veces al día. Informe a los pacientes que deben tomar las cápsulas de TECFIDERA enteras e intactas. Informe a los pacientes que no deben triturar ni masticar las cápsulas, ni tampoco espolvorear el contenido de la cápsula sobre alimentos. Informe a los pacientes que TECFIDERA puede tomarse con o sin alimentos [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

### Anafilaxia y angioedema

Aconseje a los pacientes que discontinúen la toma de TECFIDERA y busquen atención médica si presentan signos y síntomas de anafilaxia y 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 TECFIDERA. Informe al paciente que la LMP se caracteriza por una progresión de las deficiencias y que, generalmente, provoca la muerte o una discapacidad grave a lo largo de semanas o meses. Indique al paciente la importancia de comunicarse con su médico si presenta algún síntoma indicativo de LMP. Informe al paciente que los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días a semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteraciones en la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios en la personalidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Recuentos de linfocitos

Informe a los pacientes que TECFIDERA puede disminuir los recuentos de linfocitos. Debe realizarse un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. También se recomienda realizar análisis de sangre después de 6 meses de tratamiento y, luego, cada 6 a 12 meses y según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.3), Reacciones adversas (6.1)*].

### Daño hepático

Informe a los pacientes que TECFIDERA puede provocar daño hepático. Indique a los pacientes tratados con TECFIDERA que informen inmediatamente cualquier síntoma que pueda indicar daño hepático, incluidos cansancio, anorexia, molestias en la zona superior derecha del abdomen, orina de color oscuro o ictericia. Debe realizarse un análisis de sangre antes de que los pacientes inicien el tratamiento, y también durante este, según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Rubor y reacciones gastrointestinales (GI)

El rubor y las reacciones GI (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son las reacciones más frecuentes, en especial al inicio del tratamiento, y pueden disminuir con el tiempo. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan rubor o reacciones GI persistentes o intensos. Aconseje a los pacientes que presenten rubor que tomar TECFIDERA con los alimentos o tomar una aspirina con recubrimiento no entérico antes de tomar TECFIDERA puede aliviar esta reacción [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### Embarazo y registro de embarazos

Informe a las pacientes que, si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras toman TECFIDERA, deben informar a su médico.

Aliente a las pacientes a inscribirse en el Registro de embarazos de TECFIDERA si quedan embarazadas mientras toman TECFIDERA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

41347-09-SP

Fabricado por:  
Biogen Inc.  
Cambridge, MA 02142

TECFIDERA es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2013 - 2017

**Información para el paciente  
TECFIDERA® (dimetilfumarato)  
cápsulas de liberación retardada**

**¿Qué es TECFIDERA?**

- TECFIDERA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a personas con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM).
- Se desconoce si TECFIDERA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

**¿Quiénes no deben tomar TECFIDERA?**

- No uses TECFIDERA si has tenido una reacción alérgica (como ronchas, urticaria, hinchazón del rostro, los labios, la boca o la lengua, o dificultad para respirar) a TECFIDERA o a cualquiera de sus componentes. Debajo encontrarás una lista completa de los componentes.

**Antes de tomar TECFIDERA y mientras lo uses, informa a tu médico si tienes o has tenido lo siguiente:**

- bajo recuento de glóbulos blancos o una infección;
- cualquier otra afección médica.

**Informa a tu médico si estás:**

- embarazada o planeas quedar embarazada. Se desconoce si TECFIDERA dañará al bebé en gestación.
  - Si quedas embarazada mientras tomas TECFIDERA, conversa con tu médico sobre inscribirte en el Registro de embarazos de TECFIDERA. Puedes inscribirte en dicho registro llamando al 1-866-810-1462 o visitando [www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com). El propósito de este registro es monitorizar tu salud y la de tu bebé.
- amamantando o planeas amamantar. Se desconoce si TECFIDERA pasa a la leche materna. Tú y tu médico deben decidir si tomarás TECFIDERA o amamantarás a tu bebé.
- tomando medicamentos de venta con receta o de venta libre, vitaminas o suplementos herbarios.

**¿Cómo debo tomar TECFIDERA?**

- Toma TECFIDERA exactamente como te indique tu médico.
- La dosis inicial recomendada es de una cápsula de 120 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días.
- La dosis recomendada después de 7 días es de una cápsula de 240 mg por vía oral dos veces al día.
- TECFIDERA puede tomarse con o sin alimentos.
- Traga TECFIDERA entero. No tritures ni mastiques las cápsulas, ni tampoco espolvorees el contenido de la cápsula sobre alimentos.
- Protege TECFIDERA de la luz. Para hacerlo, almacena las cápsulas en su envase original.
- Si tomas demasiado TECFIDERA, llama a tu médico o dirígete de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TECFIDERA?**

**TECFIDERA puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:**

- **reacción alérgica** (como ronchas, urticaria, hinchazón del rostro, los labios, la boca o la lengua, o dificultad para respirar);
- **LMP**, una infección cerebral poco frecuente que generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave;
- **disminuciones en el recuento de glóbulos blancos**. Tu médico debe realizarte un análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con TECFIDERA y durante este;



• **problemas del hígado.** Tu médico debe realizarte análisis de sangre para revisar el funcionamiento del hígado antes de que comiences a tomar TECFIDERA y durante el tratamiento, si fuera necesario. Informa a tu médico de inmediato si presentas alguno de estos síntomas de un problema del hígado durante el tratamiento.

- Cansancio intenso;
- pérdida del apetito;
- dolor en el lado derecho del abdomen;
- orina oscura o marrón (color té);
- coloración amarillenta en la piel o el blanco de los ojos.

**Los efectos secundarios más frecuentes de TECFIDERA incluyen los siguientes:**

- rubor, enrojecimiento, comezón o sarpullido;
- náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago o indigestión.
- El rubor y los problemas estomacales son las reacciones más frecuentes, en especial al comienzo del tratamiento, y pueden disminuir con el tiempo. Tomar TECFIDERA con alimentos podría ayudar a reducir el rubor. 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 TECFIDERA podría reducir el rubor.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TECFIDERA. Llama a tu médico para que te aconseje sobre los efectos secundarios. Puedes reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088. **Para obtener más información, visita [dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov).**

#### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de TECFIDERA**

- A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos de los que se enumeran en esta Información para el paciente. No utilices TECFIDERA para una afección distinta de la recetada. No compartas TECFIDERA con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que tú. Podría dañarlas.
- Si quieres obtener más información, consulta a tu médico o farmacéutico. Puedes pedirle a tu médico o farmacéutico información sobre TECFIDERA redactada para profesionales de atención médica.

#### **¿Cuáles son los componentes de TECFIDERA?**

**Principio activo:** dimetilfumarato.

**Principios inactivos:** celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica, talco, dióxido coloidal de silicio (sílice), estearato de magnesio, citrato de trietilo, copolímero de ácido metacrílico de tipo A, dispersión del copolímero de ácido metacrílico, simeticona (emulsión al 30%), lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. **Carcasa de la cápsula:** gelatina, dióxido de titanio, azul FD&C 1; azul brillante FCF, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro.

Fabricado por: Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, [www.TECFIDERA.com](http://www.TECFIDERA.com) o llamar al 1-800-456-2255

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 1/2017