

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® (dimetilfumarato) cápsulas de liberación prolongada, para uso oral
Aprobación inicial en los EE.UU.: 2013

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1)	7/2019
Advertencias y precauciones, LMP (5.2)	12/2019
Advertencias y precauciones, herpes zóster y otras infecciones graves oportunistas (5.3)	12/2019

INDICACIONES Y USO

TECFIDERA está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente-remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos (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 comida (2.1)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y angioedema: si se producen, suspenda la toma de TECFIDERA y no la reanude. (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): ante la primera señal o síntoma sugestivo de LMP, suspenda la toma de TECFIDERA. (5.2)
- Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves: Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con TECFIDERA en casos de infección grave hasta que la infección se haya resuelto. (5.3)
- 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. Considere interrumpir el tratamiento con TECFIDERA si el recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$ persiste durante más de seis meses. (5.4)
- 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. Suspenda el tratamiento con TECFIDERA si se sospecha un daño hepático clínicamente significativo provocado por TECFIDERA. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

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

Para informar sobre 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Consulte la sección

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

Revisado: 12/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

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

*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 formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente-remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos.

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. Podrían considerarse 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 considerarse la suspensión del tratamiento con TECFIDERA en pacientes que no toleren la reanudación de la dosis de mantenimiento. La incidencia del enrojecimiento de la piel podría disminuirse 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 podría disminuir la incidencia o la intensidad del enrojecimiento de la piel [*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, en inglés), incluido un recuento de linfocitos, antes de iniciar el tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

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 (5.5)*].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

TECFIDERA se comercializa en forma de cápsulas duras de gelatina de liberación prolongada 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 dimetil fumarato 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. Las señales y los síntomas han incluido dificultad para respirar, urticaria e inflamación de la garganta y la lengua. Debe indicarse a los pacientes que suspendan el tratamiento con TECFIDERA y busquen atención médica de inmediato en caso de presentar 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 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 generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. Se produjo un caso de muerte por 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 (5.4)*]. 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.

LMP también ha ocurrido durante la 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 $<0.8 \times 10^9/L$ persistentes durante más de 6 meses.

Ante la primera señal 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 a través de resonancia magnética (RM) podrían ser evidentes antes de presentarse señales 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 señales 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, podría ser útil monitorizar al paciente mediante RM en busca de señales sugestivas 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 morbilidad 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 Herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves

Se han producido casos graves de herpes zóster con TECFIDERA, que incluyen herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zóster. Estas afecciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes que estén recibiendo tratamiento con TECFIDERA para detectar señales y síntomas de herpes zóster. Si se produce herpes zóster, se deberá administrar el tratamiento adecuado para el herpes zóster.

Se han producido otras infecciones oportunistas graves con TECFIDERA, incluidos casos de infecciones virales graves (virus del herpes simple, virus del nilo occidental, citomegalovirus), infecciones micóticas (*Candida* y *Aspergillus*) y bacterianas (*Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Estas infecciones se han informado en pacientes con recuentos absolutos de linfocitos (RAL) reducidos, así como en pacientes con RAL 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 que presenten síntomas y señales consistentes con cualquiera de estas infecciones deben someterse a una evaluación diagnóstica de inmediato y recibir el tratamiento adecuado.

Considere la posibilidad de suspender el tratamiento con TECFIDERA en casos de infección grave hasta que la infección se haya resuelto. (*consulte Reacciones adversas (6.2)*).

5.4 Linfopenia

TECFIDERA podría 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 extensión

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 hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés), 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. Considere 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. Considere 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.

5.5 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 señales 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 suspender 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 causar 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. Suspenda el tratamiento con TECFIDERA si se sospecha un daño hepático clínicamente significativo provocado por TECFIDERA.

5.6 Enrojecimiento de la piel

TECFIDERA podría causar enrojecimiento de la piel (p. ej., calor, enrojecimiento, comezón y/o sensación de quemazón). En los ensayos clínicos, el 40% de los pacientes tratados con TECFIDERA presentaron enrojecimiento de la piel. Los síntomas de enrojecimiento 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 enrojecimiento, este fue de intensidad leve o moderada. El 3% de los pacientes suspendieron el tratamiento con TECFIDERA debido al enrojecimiento, y <1% presentó síntomas graves de enrojecimiento que no pusieron en riesgo la vida, pero requirieron hospitalización. La administración de TECFIDERA junto con alimentos podría reducir la incidencia del enrojecimiento de la piel. 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 podría disminuir la incidencia o la intensidad del enrojecimiento [*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)*].
- Herpes zóster y otras infecciones graves oportunistas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Linfopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Daño hepático [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Enrojecimiento de la piel [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

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 podrían 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 enrojecimiento, 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 %
Enrojecimiento de la piel	40	6
Dolor abdominal	18	10
Diarrea	14	11
Náuseas	12	9
Vómitos	9	5
Prurito	8	4
Sarpullido	8	3
Albúmina en orina	6	4
Eritema	5	1
Dispepsia	5	3
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	4	2
Linfopenia	2	<1

Gastrointestinales

TECFIDERA provocó problemas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). La incidencia de los problemas gastrointestinales 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 suspendieron el tratamiento debido a problemas gastrointestinales. La incidencia de problemas gastrointestinales 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (5.5)*].

Se han informado infecciones por herpes zóster y otras infecciones oportunistas graves luego de la administración de TECFIDERA en la experiencia poscomercialización [*Consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

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.

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de TECFIDERA en mujeres 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 señales 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 embrioletalidad y disminución del peso corporal materno con la dosis más alta evaluada. El ABC plasmático 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 plasmático 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.

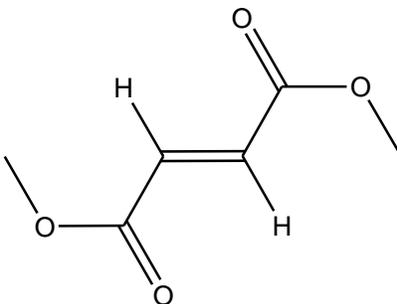
10 SOBREDOSIS

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, (C₆H₈O₄). 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 prolongada 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 esterases 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 media 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 enrojecimiento de la piel 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 esterases, 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 se esperaría 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 (noretgestromina 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 plasmático 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 (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 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. El promedio de edad fue de 39 años, el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de 4 años, y la puntuación media de la EDSS al inicio fue de 2. El promedio 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.

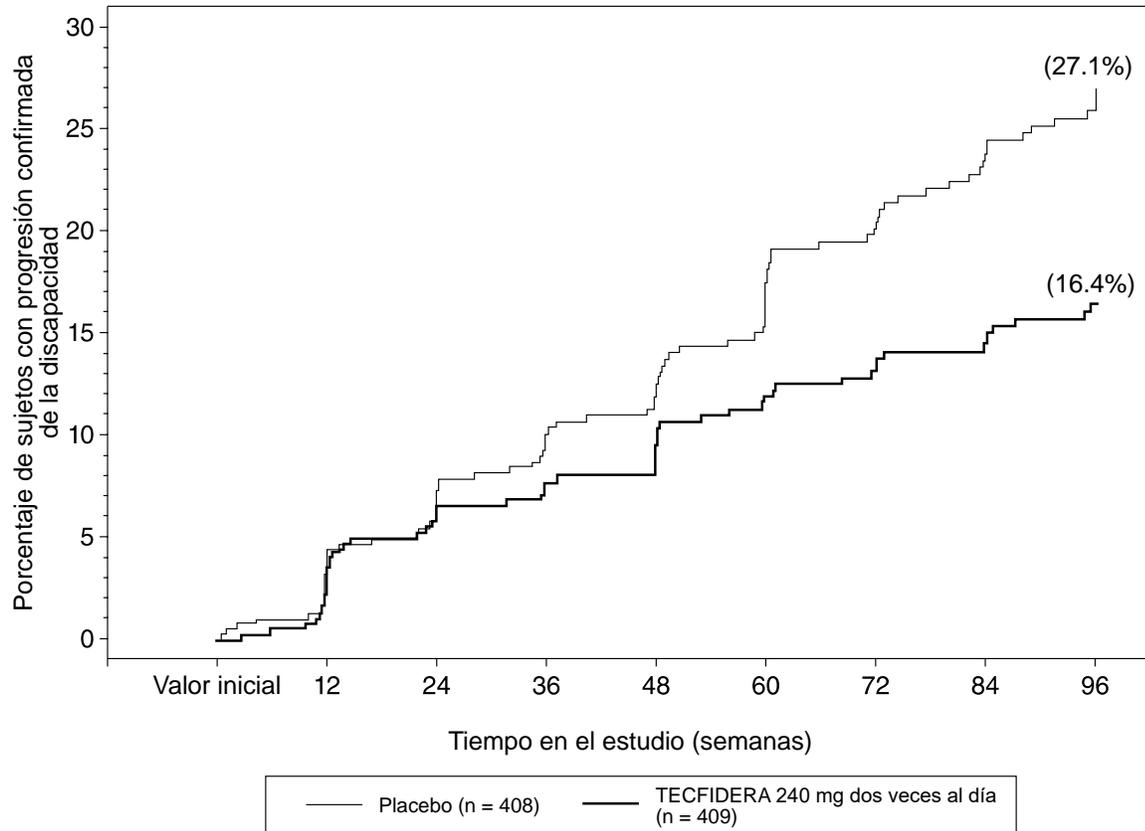
TECFIDERA tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre todos los criterios de valoración descritos anteriormente, y la dosis de 240 mg tres veces al día no demostró ningún beneficio adicional en comparación con la dosis de TECFIDERA de 240 mg dos veces al día. Los resultados de este estudio (240 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

	TECFIDERA 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor de p
Criterios de valoración clínicos	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%		

	TECFIDERA 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor de p
Criterios de valoración por RM	N=152	N=165	
Cantidad promedio de lesiones T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	2.6	17	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	45%	27%	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años Media (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 la probabilidad relativa (porcentaje)	90%		<0.0001
Cantidad promedio 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 ≥ 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 edad media fue de 37 años, el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico fue de 3 años, y la puntuación media de la EDSS al inicio fue de 2.5. El tiempo promedio 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 240 mg de TECFIDERA dos veces al día, del 72% para los pacientes asignados a 240 mg de TECFIDERA 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

	TECFIDERA 240 mg dos veces al día	Placebo	Valor de p
Criterios de valoración clínicos	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%		
Criterios de valoración por RM	N=147	N=144	
Cantidad promedio de lesiones T2 nuevas o con hipertrofia reciente durante 2 años	5.1	17.4	<0.0001
Porcentaje de sujetos sin lesiones nuevas ni hipertrofia reciente	27%	12%	
Cantidad de lesiones Gd+ a los 2 años			
Media (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 la probabilidad relativa (porcentaje)	74%		<0.0001
Cantidad promedio 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 prolongada 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)

Guardar a una temperatura de entre 15°C y 30°C (59°F a 86°F). Proteger las cápsulas de la luz. Guardar 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 suspendan la toma de TECFIDERA y busquen atención médica si presentan señales 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, conduce a 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)*].

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 TECFIDERA. Indique al paciente la importancia de comunicarse con 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 TECFIDERA podría 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 (5.4), Reacciones adversas (6.1)*].

Daño hepático

Informe a los pacientes que TECFIDERA podría causar 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 (5.5)*].

Enrojecimiento de la piel y reacciones gastrointestinales (GI)

El enrojecimiento y las reacciones GI (dolor abdominal, diarrea y náuseas) son las reacciones más frecuentes, en especial 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 enrojecimiento de la piel o reacciones GI persistentes o intensas. Aconseje a los pacientes que presenten enrojecimiento que tomar TECFIDERA con alimentos o tomar una aspirina con recubrimiento no entérico antes de tomar TECFIDERA podría 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)*].

41347-11-SP

Fabricado para:
Biogen Inc.
Cambridge, MA 02142

TECFIDERA es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2013 - 2019

**Información para el paciente
TECFIDERA® (dimetilmumarato)
cápsulas de liberación prolongada**

¿Qué es TECFIDERA?

- TECFIDERA es un medicamento de venta bajo receta indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente-remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos.
- 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 estás tomando TECFIDERA, conversa con tu médico sobre la opción de inscribirte en el Registro de embarazos de TECFIDERA. Puedes inscribirte en dicho registro llamando al 1-866-810-1462 o visitando 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. Junto con tu médico deberás 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 lo 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 la cápsula de TECFIDERA entera. No tritures ni mastiques la cápsula, ni tampoco espolvorees el contenido de la cápsula sobre alimentos.
- Protege TECFIDERA de la luz. Para hacerlo, guarda 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 podría causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **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 conduce 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 con TECFIDERA y durante el tratamiento;
- **problemas del hígado**. Tu médico debe realizarte análisis de sangre para controlar 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.
- **infecciones por herpes zóster (culebrilla)**, incluidas las infecciones del sistema nervioso central

- **otras infecciones graves**

Los efectos secundarios más comunes de TECFIDERA incluyen:

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

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TECFIDERA. Llama a tu médico para que te aconseje sobre los efectos secundarios. Puedes informar a la FDA sobre los efectos secundarios llamando al 1-800-FDA-1088. **Para obtener más información, visita 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 causarles daño.
- 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 la 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 para: Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, www.TECFIDERA.com o llamar 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: 12/2019